

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

Schwerpunkt Endokrinologische Forschung

Arbeitsgruppe Prof. Dr. med. Nicole Reisch

**Kardiovaskuläres und metabolisches Risikoprofil von erwachsenen
Patienten mit klassischem Adrenogenitalem Syndrom**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Luisa Paizoni, geb. Greil

aus München

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Nicole Reisch

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Günter Stalla
Prof. Dr. Harald J. Schneider

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 08.11.2018

Meinem Großvater Paul gewidmet

Inhalt

1.. Einleitung	6
1.1 Grundlagen	6
1.1.1 Klinische Einteilung	6
1.1.2 Biochemische Grundlagen	7
1.1.3 Pathophysiologie und Genetik.....	9
1.1.4 Klinik	10
1.2 Der erwachsene AGS-Patient.....	12
1.2.1 Transition	12
1.2.2 Diagnostik	12
1.2.3 Therapie	13
1.2.4 Folgeerkrankungen im Erwachsenenalter	14
1.3 Fragestellung und Zielsetzung	19
2.. Material und Methoden.....	21
2.1 Ethikkommission	21
2.2 Studiendesign.....	21
2.3 Studienpopulation/Patientenkohorte	21
2.4 Vergleichskohorte	22
2.5 Klinische Untersuchungen	22
2.5.1 Anamnese	23
2.5.2 Körperliche Untersuchung.....	23
2.5.3 Messung der Intima-Media Dicke der Arteria carotis communis.....	23
2.5.4 Bestimmung der Körperzusammensetzung mittels Bio-Impedanzmessung.....	26
2.5.5 Ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung.....	28
2.6 Therapie	29
2.7 Laborchemische Untersuchungen	29
2.7.1 ACTH-Bestimmung.....	30
2.7.2 Aldosteron	30
2.7.3 Dehydroepiandrosteron (DHEA-S)	30
2.7.4 17-Hydroxyprogesteron (17-OH-Progesteron).....	30
2.7.5 Androstendion	30
2.7.6 Reninaktivität.....	30
2.7.7 Sexualhormonbindendes Globulin (SHBG)	31
2.7.8 Testosteron.....	31
2.7.9 Pregnantriol im 24 Stunden Sammelurin	31

2.8 Berechnungen anhand der Laborchemischen Tests	31
2.8.1 Freier Androgenindex	31
2.8.2 Berechnung des freien Testosterons	31
2.9 Statistische Tests	31
2.9.1 Deskriptive Statistik	31
2.9.2 Korrelationsanalysen	31
2.9.3 Kreuztabellen	32
2.9.4 Nichtparametrische Tests	32
3.. Ergebnisse	33
3.1 Patientenkollektiv	33
3.2 Einstellungsgüte und Therapie	37
3.3 Kontrollkollektiv	42
3.4 Intima-Media-Dicke	45
3.5 Analyse der Körperzusammensetzung	47
3.5.1 Vergleich zur Allgemeinbevölkerung	47
3.5.2 Vergleich mit einer Alters-, Geschlechts- und BMI-gematchten Kontrollgruppe..	48
3.6 Ergebnisse der 24-Stunden-Blutdruckmessung	52
4.. Diskussion	54
4.1 Einstellungsgüte	54
4.2 24-Stunden-Blutdruckmessung	55
4.3 Analyse der Körperzusammensetzung	57
4.4 Intima-Media-Dicke	59
5.. Zusammenfassung	62
6.. Literaturverzeichnis	64
7.. Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme	71
8.. Danksagung	73
9.. Veröffentlichungen	74
10 Eidesstattliche Versicherung	75

1 Einleitung

1.1 Grundlagen

Beim klassischen Adrenogenitalen Syndrom (AGS) handelt es sich mit einer Prävalenz von etwa einer auf 10.000 bis einer auf 15.000 Lebendgeburten in der kaukasischen Bevölkerung um eine der häufigsten angeborenen autosomal-rezessiv vererbten Stoffwechselerkrankungen beim Menschen. In über 90 % der Fälle besteht ein Defekt im Gen des Enzyms 21-Hydroxylase, einem Enzym der Steroidbiosynthese (1,2). Hierbei sind verschiedene Mutationen bekannt, die aufgrund der veränderten Funktion des Enzyms mit differierenden Restaktivitäten einhergehen.

1.1.1 *Klinische Einteilung*

Diese Abstufung in der Aktivität der 21-Hydroxylase führt zu einer grundlegenden klinischen Unterscheidung in zwei Formen: dem klassischen AGS (mit und ohne Salzverlust) und dem nicht-klassischen AGS; das klassische AGS ohne Salzverlust wird auch als einfach-virilisierende Form bezeichnet.

Durch die Dysfunktion der 21-Hydroxylase kommt es bei beiden Formen in erster Linie zu einem Mangel an Glukokortikoiden. Dieser Mangel führt bereits intrauterin zu einem unzureichenden Rückkopplungseffekt auf der Ebene von Hypothalamus und Hypophyse, was zu einer vermehrten Freisetzung von CRH und ACTH führt, und somit die Nebennierenrinde kontinuierlich stimuliert. Aufgrund dieser gesteigerten Stimulation kommt es zur Nebennierenrindenhyperplasie und damit zur Steigerung der Steroidbiosynthese, was in einem vermehrten Anfall an Vorstufen von Kortisol resultiert. Dieses erhöhte Angebot an vor allem 17-OH-Progesteron führt zu einer massiv gesteigerten Androgenproduktion, die ebenfalls in der Nebennierenrinde stattfindet, jedoch nicht vom Enzym 21-Hydroxylase abhängig ist (Abbildung 1). Der Androgenexzess führt beim weiblichen Feten zur Virilisierung des äußeren Genitales mit unterschiedlicher Ausprägung nach Prader (3). Patienten mit der einfach virilisierenden Form der Erkrankung sind prinzipiell auch unbehandelt überlebensfähig und männliche Individuen zeigen im Neugeborenen-Alter phänotypisch (außer einer Hyperpigmentierung des äußeren Genitals) keinerlei Auffälligkeiten. Die Erkrankung tritt bei beiden Geschlechtern mit der einfach virilisierenden Form meist erst im Kindesalter durch eine Pubertas praecox, also einem deutlich verfrühten Auftreten der Pubertät, klinisch in Erscheinung. Bei männlichen Patienten ist dies klinisch häufig die erste Manifestation. Des Weiteren kommt es durch den Androgenexzess im Kindesalter zu einem gesteigerten

Körperlängenwachstum und zu einem raschen Verschluss der Wachstumsfugen, was zu einem vorzeitigen Wachstumsstopp und einer verminderten Körpergröße im Erwachsenenalter führt.

Bei der AGS-Form mit Salzverlust, die in etwa 75% der Patienten mit klassischem AGS auftritt (2), verfügt das Enzym 21-Hydroxylase über keinerlei Restaktivität. Hierdurch kommt es auch zum Mangel des Mineralokortikoids Aldosteron, was beim Neugeborenen bereits innerhalb der ersten Lebenswochen zur akut lebensbedrohlichen Salzverlustkrise führen kann.

Neben dem klassischen Adrenogenitalen Syndrom existiert noch eine weitere Form, das nicht klassische AGS. Diese Form tritt mit etwa einer auf 1.000 Lebendgeburten deutlich häufiger auf, weist aber auch einen sehr viel mildereren Verlauf auf (4).

1.1.2 Biochemische Grundlagen

Ausgehend vom Cholesterin findet die Biosynthese von Kortisol in fünf Schritten vor allem in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde statt. Cholesterin stammt zu etwa 80 Prozent aus im Blut zirkulierendem Low-Density Lipoprotein (LDL) und damit aus dem mit der Nahrung aufgenommenen Cholesterin. Der übrige, deutlich kleinere Teil wird *de novo* synthetisiert. Da Cholesterin durch seinen stark lipophilen Charakter frei durch die Zellwand diffundieren würde, wird es im Zytoplasma als Cholesterinester gespeichert. Im Bedarfsfall kann Cholesterin durch das Enzym Cholesterinesterase wieder freigesetzt werden. Diese Reaktion unterliegt der Kontrolle von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon), dessen Wirkung über einen G-Protein gekoppelten Rezeptor vermittelt wird und zur Aktivierung der Proteinkinase A und einer Phosphorylierung und damit Aktivierung der Cholesterinesterase führt. Im weiteren Verlauf wird Cholesterin, gebunden an SCP (sterol carrier protein) zur äußeren Mitochondrienmembran transportiert und in die Mitochondrienmatrix importiert. Dieser Prozess wird durch das StAR-Protein (steroidogenic acute regulatory protein) kontrolliert. Nun kann im ersten Schritt der Steroidbiosynthese aus Cholesterin Pregnenolon synthetisiert werden. Dies geschieht unter Katalyse der Cholesterol-Desmolase, dem Cytochrom-P450-Enzym CYP11A. Pregnenolon ist Ausgangsstoff für alle Steroidhormone (s. Abbildung 1).

Auch die weitere Kortisolbiosynthese unterliegt der Kontrolle durch ACTH. So werden die erforderlichen Enzyme ACTH-abhängig exprimiert und die notwendigen Reduktionsäquivalente wie NADPH (Nicotinamidadenindinukleotidphosphat) ebenfalls bei erhöhtem ACTH-Spiegel vermehrt gebildet. Die Synthese und Ausschüttung von ACTH erfolgt im Hypophysenvorderlappen und unterliegt der Steuerung durch CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon), einem kurzen Peptidhormon aus neurosekretorischen Zellen des Hypothalamus, das über ein Portalgefäßsystem direkt zur Adenohypophyse transportiert wird und dort über einen G-Protein gekoppelten Rezeptor wirkt. Die Ausschüttung von CRH unterliegt einem

ausgesprochen pulsatilen Rhythmus und wird außerdem positiv durch physischen und emotionalen Stress, wie Hypoglykämie und erhöhte Katecholaminspiegel und negativ durch einen erhöhten Kortisolspiegel beeinflusst. Damit kommt es bei erhöhten Kortisolspiegeln zu einer negativen Rückkopplung und einer Selbstlimitation der Kortisolsynthese.

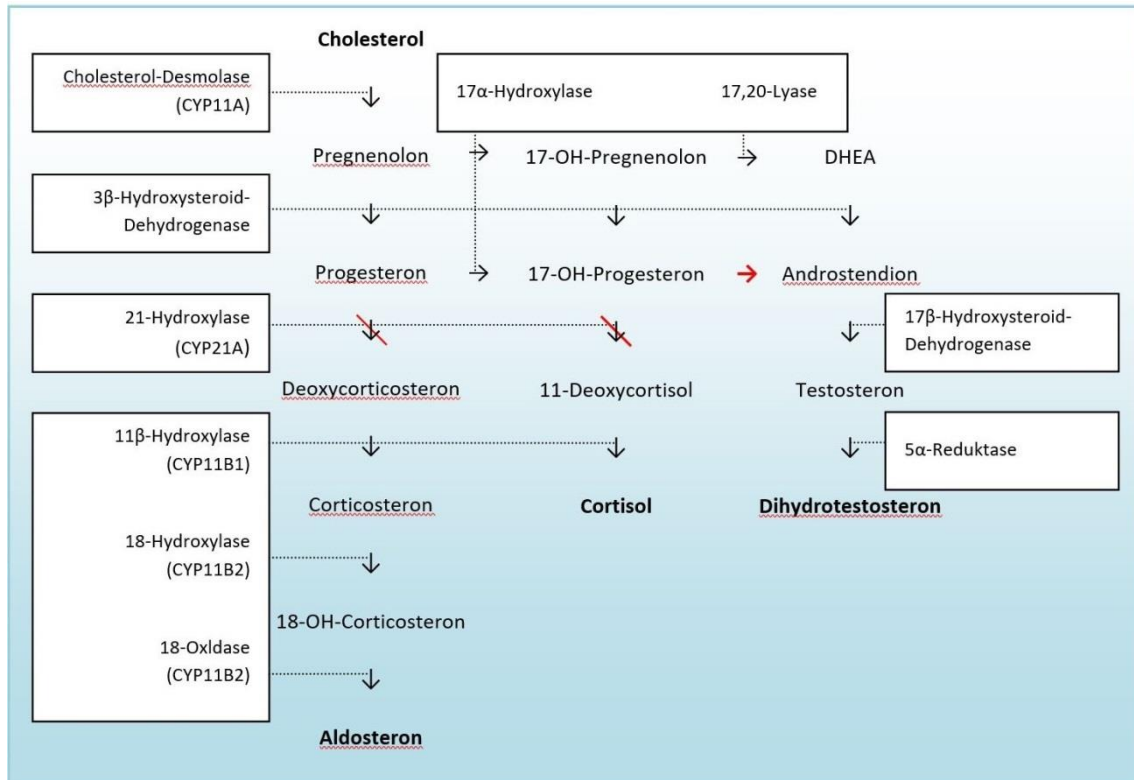


Abbildung 1: Steroidbiosynthese in der Nebennierenrinde und Auswirkungen der gestörten Funktion der 21-Hydroxylase

Der weitere Abbau von Pregnenolon zu Kortisol wird durch eine Reihe von Cytochrom-P450-Enzymen katalysiert und findet sowohl in der Mitochondrienmatrix, als auch am glatten Endoplasmatischen Retikulum statt. Bei den CYP450-Enzymen handelt es sich um Hämproteine mit Oxidoreduktaseaktivität, die im menschlichen Körper beinahe ubiquitär vorkommen und an zahlreichen Stoffwechselprozessen beteiligt sind. Im aktiven Zentrum befindet sich stets ein Eisen(III)-Ion, das zusammen mit der Bindung an einen Porphyrinring die zentrale Hämgruppe bildet. An dieser Hämgruppe finden die Aktivierung von molekularem Sauerstoff und die Oxidation des Substrates unter Abspaltung von Wasser statt.

Bei der Kortisolsynthese wird zunächst Pregnenolon zu 17α-Hydroxypregnenolon durch das CYP450-Enzym 17α-Hydroxylase hydroxyliert. Anschließend wird die OH-Gruppe an C-3 durch die 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase zur Ketogruppe oxidiert und über die Isomerasenfunktion des gleichen Enzyms die Doppelbindung zwischen Ring A und B verschoben. Dabei entsteht 17α-Hydroxyprogesteron, welches durch das CYP450-Enzym 21α-Hydroxylase in einer Hydroxylierung zu 11-Desoxycortisol verstoffwechselt wird. Im Anschluss entsteht in

einer weiteren Hydroxylierung durch die 11 β -Hydroxylase (ebenfalls ein CYP450-Enzym) Kortisol.

In zahlreichen Seitenwegen wird auch der Abbau zu anderen Steroidhormonen ermöglicht (vgl. Abb. 1). So werden 17 α -Hydroxypregnenolon und 17 α -Hydroxyprogesteron bei ausreichend hohem Angebot und äußerem Reiz ebenfalls zu Androstendion und Testosteron verstoffwechselt. Außerdem wird Pregnenolon über Progesteron zu Aldosteron synthetisiert, wobei die ersten Stoffwechselschritte durch dieselben Enzyme katalysiert werden, wie die Kortisolsynthese (vgl. Abb. 1) (1,5).

1.1.3 Pathophysiologie und Genetik

Beim AGS liegt eine Mutation in einem der Gene, die für die Enzyme der Kortisolsynthese kodieren, vor. In über 90 % der Fälle findet sich die Mutation im Gen für die 21-Hydroxylase (6). Es sind immer beide Allele betroffen, so dass der Enzymmangel nicht durch gesteigerte Expression im Gen des korrespondierenden Chromosoms kompensiert werden kann. Der Großteil der Patienten ist compound-heterozygot, hat also auf beiden Allelen unterschiedliche Mutationen. Die Enzymrestaktivität wird durch die leichtere Mutation bestimmt (6). Die Gensequenz, die für die 21-Hydroxylase codiert, befindet sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 6, an der Stelle 6p21-3, in unmittelbarer Nachbarschaft zum Gen, welches für den HLA major histocompatibility complex kodiert (7). Es finden sich zwei annähernd identische Gene, das aktive Gen CYP21A2 und ein inaktives Pseudogen CYP21A1P (6). Interaktionen zwischen diesen beiden Genen sind der Hauptgrund für die Entstehung von Mutationen im CYP21A2-Gen. Wofür zwei Mechanismen verantwortlich gemacht werden: Einerseits inäquales Crossing-over zwischen CYP21A2 und seinem Pseudogen während der Meiose, das vordringlich zu Deletionen im CYP21A2-Gen führt (8,9) und andererseits Genkonversion mit einer Übertragung schadhafter DNA vom Pseudogen auf das aktive 21-Hydroxylase-Gen (9). Diesen Gegebenheiten ist es geschuldet, dass eine sehr heterogene Gruppe an Mutationen Ursache für ein AGS sein können. Die unterschiedlichen Mutationen haben unterschiedliche Effekte auf die Restaktivität des veränderten Enzyms und sind im Allgemeinen die Ursache für die klinische Abstufung in der Symptomatik. So führen einige Mutationen zu einem völligen Funktionsverlust des Gens, andere reduzieren lediglich die Funktion. Einige Studien legen nahe, dass es eine hohe Übereinstimmung zwischen Genotyp und Phänotyp gibt (10,11).

Durch das defekte Enzym kommt es bereits intrauterin zu einem Kortisolmangel und einem massiven Anfall an Stoffwechselzwischenprodukten. Im Falle des 21-Hydroxylasemangels handelt es sich hierbei hauptsächlich um 17-Hydroxyprogesteron, dem Substrat der 21-Hydroxylase. Der Mangel an Kortisol führt im Hypothalamus zu einer stark gesteigerten

Ausschüttung von CRH und damit in der Hypophyse zu einer gesteigerten ACTH-Freisetzung. Durch die erhöhten ACTH-Spiegel kommt es in der Nebenniere zu einer weiteren Steigerung der Biosynthese, einer Nebennierenrindenhyperplasie und einem weiteren Anfall von 17-OHP. Die hohe Menge an Substrat resultiert in einer gesteigerten Synthese zu anderen Stoffwechselendprodukten wie Progesteron, Androstendion und vornehmlich Testosteron, was letztendlich zum Androgenexzess führt und für den Großteil der Symptome verantwortlich ist.

Bei zwei Drittel bis drei Viertel der Patienten mit klassischem AGS liegt auch eine Störung in der Synthese von Aldosteron vor (2). Hier ist die Restaktivität der 21-Hydroxylase auch für die Katalyse der Metabolisierung von Progesteron zu Deoxycorticosteron zu gering. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass in diesem Fall das defekte Enzym keinerlei Restaktivität aufweist und mit spezifischen Mutationen einhergeht (10-12).

1.1.4 Klinik

1.1.4.1 Intrauterine Virilisierung

Die Differenzierung der äußeren Geschlechtsorgane verläuft bis etwa zur 6. Embryonalwoche für beide Geschlechter indifferent. Erst danach beginnt die geschlechtsspezifische Differenzierung ausgehend von Wolff- und Müller-Gang. Sie unterliegt dem Einfluss der Sexualhormone, wobei insbesondere das Vorkommen oder Fehlen von Androgen eine entscheidende Rolle für die Entwicklung des Geschlechts zu spielen scheint (1). Beim AGS kommt es durch den hohen Androgenspiegel auch bei weiblichen Feten zur Virilisierung und damit zu einer gestörten Differenzierung des äußeren Genitales. So finden sich bei neugeborenen betroffenen Mädchen häufig typische Zeichen der Virilisierung des äußeren Genitales, wie klitorale Vergrößerung, ein gemeinsamer urogenitaler Sinus und Verwachsungen der Labia majora im kaudalen Bereich. Das innere Genitale ist jedoch nicht betroffen. Männliche Neugeborene zeigen in der Regel keine äußeren Auffälligkeiten mit Ausnahme von einer Vergrößerung des Penis und einer Hyperpigmentation des Skrotums. Zur klinischen Einteilung der Virilisierung wird häufig das fünfstufige Schema nach Prader verwendet (3). Beide Geschlechter zeigen bei der Geburt eine erhöhte Körperlänge im Vergleich zu gesunden Neugeborenen (1,6).

1.1.4.2 Salzverlustkrisen

Bei betroffenen Neugeborenen mit Salzverlust kommt es unbehandelt durch den Mangel an Aldosteron in den ersten Lebenstagen und -wochen zu einem Verlust von Natrium. Klinisch präsentieren sich die Kinder mit Erbrechen, Trinkfaulheit, Lethargie, Gewichtsabnahme und

hypovolämischem Schock. Laborchemisch zeigen sich Hyponatriämie, Hyperkaliämie, metabolische Azidose und Hyperreninämie. Für die massive Hyponatriämie scheint auch der Kortisolmangel und die damit einhergehende Senkung der glomerulären Filtrationsrate durch die erniedrigte kardiale Auswurfleistung eine wichtige Rolle zu spielen (1). Ohne Behandlung kann die Nebennierenkrise in der Regel nicht überlebt werden und führte somit bis zur Einführung der Steroidtherapie vor über 60 Jahren bei den betroffenen Kindern mit Salzverlust-Form zum Tod.

1.1.4.3 Zeichen der postnatalen Virilisierung

Durch den auch nach der Geburt weiterhin bestehenden Androgenexzess kommt es zunächst zu einem schnellen Längenwachstum, so dass die Kinder in den ersten Lebensjahren größer sind als die gleichaltrige Vergleichspopulation, jedoch auch zu einem beschleunigten skelettalen Altern und einem vorzeitigen Epiphysenschluss. Daraus resultiert eine verminderte Körpergröße im Erwachsenenalter im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung und der aus der Größe der Eltern errechneten Zielgröße (13). Des Weiteren kommt es bei unbehandelten Patienten zu einer Pseudopubertas praecox, also einer verfrühten sexuellen Entwicklung im Kindesalter, die häufig schon zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahr auftritt. Klinische Zeichen sind das Auftreten von Achsel- und Schambehaarung, Vergrößerung des Penis bei kleinen Testes und bei Mädchen eine weitere Vergrößerung der Klitoris. Außerdem können Hirsutismus und Akne auftreten.

1.1.4.4 Stressintoleranz

Das Steroidhormon Kortisol wird im Körper vornehmlich in Stresssituationen vermehrt ausgeschüttet und ermöglicht es adäquat auf diese zu reagieren. Durch seinen lipophilen Charakter kann es in die Zelle diffundieren, bindet an den nukleären Glukokortikoidrezeptor und wirkt direkt auf die Genexpression. Im Stoffwechsel hat es eine katabole Wirkung, so führt es zu einer vermehrten Expression von Enzymen der Glukoneogenese, der Lipolyse und der Proteinolyse. Somit werden in diesen Situationen schnell energiereiche Substrate zur Verfügung gestellt. Außerdem hat es einen positiven Effekt auf die Expression von β_2 -Adrenorezeptoren, die die Wirkung der Stresshormone Adrenalin und Noradrenalin vermitteln. Darüber werden eine Erhöhung von Herzfrequenz, kardialer Auswurfleistung und arteriellem Blutdruck vermittelt. Beim AGS können diese Funktionen nicht oder nur sehr unzureichend aufrechterhalten werden. Die Folge ist Stressintoleranz, allgemeine Müdigkeit und mangelnde Leistungsfähigkeit. Besonders im Falle von Erkrankungen, die zu einer starken Stressreaktion führen, wie beispielsweise fieberhaften Infekten oder physischen Traumata

kommt es gehäuft zu Nebennierenkrisen mit Hypoglykämie und kardiovaskulärer Hypotension (1,13,14).

1.2 Der erwachsene AGS-Patient

Durch die Einführung von Steroiden in der Therapie des AGS vor etwa 60 Jahren durch L. Wilkins et al. (15) und deren nahezu ubiquitären Verfügbarkeit, erreichen inzwischen auch praktisch alle Patienten mit der Salzverlust-Form des klassischen AGS das Erwachsenenalter und können mit entsprechender Therapie bis ins hohe Alter überleben. Durch weitere Erkenntnisse in der Pathophysiologie und einer damit einhergehenden Verbesserung der Therapie, gewinnt die umfassende Betreuung und Anpassung der Behandlung des erwachsenen AGS-Patienten immer mehr an Bedeutung. Die Steigerung der Lebenserwartung bringt für die Behandlung weitere Herausforderungen mit sich. Die Therapie mit einer adäquaten Lebensqualität zu verbinden wird zunehmend wichtiger. Evidenzbasierte Daten zur Langzeittherapie und deren Folgen fehlen bisher, es muss aber von einer hohen Rate an Nebenwirkungen ausgegangen werden. Mehrere Studien an erwachsenen Patienten deuten auf das Auftreten spezifischer Folgeerkrankungen im fortgeschrittenen Lebensalter hin, die weiterer Erforschung und Verbesserung der Behandlung bedürfen (16-25). In Zusammenhang mit einem Hyperkortisolismus können insbesondere Erkrankungen des kardiovaskulären Systems auftreten, die beim AGS iatrogen als mögliche Nebenwirkungen der Therapie in Erscheinung treten können (20,26-29).

1.2.1 Transition

Der erste Schritt in der Betreuung des erwachsenen AGS-Patienten ist die Transition, also die Übernahme aus der pädiatrischen Behandlung in die Weiterbetreuung durch einen Endokrinologen, der auf die Therapie erwachsener Patienten spezialisiert ist. Weiterhin ist auch die interdisziplinäre Betreuung durch Gynäkologen, Urologen und Psychologen von großem Nutzen für den Patienten (6,30).

1.2.2 Diagnostik

Durch die Etablierung des Neugeborenencreenings in Deutschland und zahlreichen anderen Ländern der westlichen Welt ist es hier mittlerweile kaum noch ein Problem, die Erkrankung rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln (1,2). Beweisend für das Vorliegen eines AGS ist die molekulargenetische Untersuchung, die bei erhöhten 17-OHP-Spiegeln im Blut im Anschluss an das Neugeborenencreening durchgeführt werden kann, und vor allem bei unklaren Fällen herangezogen werden sollte (31). Dadurch kann auch mit hoher Wahrscheinlichkeit der Phänotyp vorhergesagt werden (12).

Diagnostische Tests sind allerdings auch notwendig, um die Einstellungsgüte der Therapie zu beurteilen. In der Kindheit wird empfohlen die Elektrolyte im Plasma, 17-OHP, Androstendion, Testosteron und die Plasmareninaktivität alle drei Monate zu kontrollieren, im Erwachsenenalter ist eine Kontrolle alle vier bis zwölf Monate meist ausreichend (30).

1.2.3 Therapie

Die medikamentöse Therapie besteht in einer an die physiologischen Bedürfnisse des Patienten angepassten lebenslangen Glukokortikoid- und beim AGS mit Salzverlust auch Mineralokortikoid-Substitution. Die Glukokortikoidtherapie dient zwei verschiedenen Gegebenheiten: einerseits soll der Mangel an Kortisol ersetzt werden, andererseits muss die Überproduktion von Androgenen verhindert werden. Das Unterdrücken des Androgenexzesses erfordert eine deutlich höhere Dosierung, als es die reine Substitution des Hormons, wie beispielsweise bei einer NNR-Insuffizienz, erforderlich machen würde. Während in der Kindheit die Gabe von Hydrokortison in einer Tagesdosierung von 10 – 15 mg/m² empfohlen wird, kann beim erwachsenen AGS-Patienten nach Abschluss des Längenwachstums auf die länger wirkenden Äquivalente Prednisolon und Dexamethason umgestellt werden. Die kürzere Halbwertszeit von Hydrokortison macht eine Aufteilung auf drei Einzeldosen erforderlich, wobei aufgrund des zirkadianen Rhythmus meist morgens die höchste und abends die niedrigste Dosis verabreicht wird. Die Prednisolondosis muss aufgrund längerer Halbwertszeit auf zwei Einzelportionen aufgeteilt werden, Dexamethason muss nur einmal täglich eingenommen werden. Da zwar somit eine NNR-Krise verhindert werden kann und auch die Überproduktion von Androgenen weitestgehend unterdrückt werden kann, besteht dennoch ein deutlicher Unterschied zur physiologischen, vom Hypothalamus getriggerten Kortisolausschüttung beim Gesunden. Die Konsequenz kann entweder eine Übertherapie mit der Möglichkeit eines iatrogenen Cushing-Syndroms oder eine unzureichende Versorgung mit Steroiden und einer damit einhergehenden gesteigerten Androgensynthese bis hin zum Androgenexzess und dem Risiko einer potentiell lebensbedrohlichen Nebennierenkrise sein. Beides geht mit für den Patienten sehr belastenden Nebenwirkungen einher und kann Ursache zahlreicher Folgeerkrankungen sein, so dass eine regelmäßige Kontrolle der Einstellungsgüte unverzichtbar ist (29,30).

In Stresssituationen wie etwa bei fieberhaften Infekten, Gastroenteritiden, größeren Operationen in Allgemeinanästhesie oder physischen Traumen ist eine höhere Glukokortikoiddosis notwendig. Bei geringen bis mittelgradigen Belastungen wie fieberhaften Infekten wird die reguläre orale Dosis durch den Patienten selbst verdoppelt oder verdreifacht (30). Bei Gastroenteritiden kann eine parenterale Applikation nötig sein, bei Operationen muss immer ein Arzt konsultiert werden und eine i.v.-Glukokortikoid-Applikation erfolgen. Alle

Patienten müssen über Notfallsituationen und das entsprechende Management aufgeklärt sein und brauchen einen Notfallausweis und ein Notfallmedikamentenset.

Aufgrund des Mineralokortikoidmangels bei Patienten mit der Salzverlustform wird auch dieses Hormon substituiert. Die pharmakologische Substanz ist Fludrokortison, sie wird innerhalb der ersten beiden Lebensjahre aufgrund einer erhöhten Mineralokortikoidresistenz im Neugeborenenalter mit einer Dosierung von $150 \mu\text{g}/\text{m}^2$ verabreicht und kann anschließend auf etwa $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ unter Kontrolle von Plasmareninaktivität und Blutdruck reduziert werden (32).

1.2.4 Folgeerkrankungen im Erwachsenenalter

In zahlreichen klinischen Fallberichten und Untersuchungen an größeren Patientenpopulationen wurde auf ein erhöhtes Risiko für bestimmte Folgeerkrankungen bei Patienten mit AGS hingewiesen. Als mögliche Ursachen für deren Auftreten müssen einerseits der erhöhte Androgenspiegel und andererseits die zumeist oberhalb der physiologischen Dosis angesetzte Glukokortikoidsubstitution in Betracht gezogen werden (26,29,33). Ein Überblick über die wichtigsten Folgeerkrankungen im Erwachsenenalter und den derzeitigen Stand der Wissenschaft soll in diesem Abschnitt dargestellt werden. Der Fokus wurde dabei auf kardiovaskuläre und metabolische Gesundheit bei Patienten mit klassischem AGS gelegt, da sich darauf auch die Fragestellung der von uns durchgeführten klinischen Studie bezieht.

1.2.4.1 Kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen

Als eine der Hauptursache für Morbidität und Mortalität in den westlichen Industrienationen sind kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen Gegenstand zahlreicher aktueller wissenschaftlicher Untersuchungen und werden intensiv erforscht. Beim AGS scheint insbesondere das Risiko für ein frühzeitiges Auftreten von kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen erhöht zu sein. Das Auftreten dieser Erkrankungen ist mit einem erhöhten Risiko für den Eintritt eines kardiovaskulären Ereignisses (Myokardinfarkt, Schlaganfall, arterieller Verschluss) vergesellschaftet. In zahlreichen Studien sind die wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten solcher Ereignisse identifiziert worden. Wichtige Risikofaktoren für das Auftreten von Herzkreislauf- und Stoffwechselerkrankungen sind Übergewicht, arterieller Hypertonus, Hyperlipidämie, Insulinresistenz und erhöhte Intima-Media-Dicke (34-37). Einige dieser Risikofaktoren scheinen bei AGS-Patienten früher und ausgeprägter aufzutreten als in der gesunden Vergleichspopulation. Leider sind momentan wenige Studien mit meist nur geringen Fallzahlen verfügbar. Im Besonderen sind wenige Daten zu erwachsenen AGS-Patienten mit einem Alter über 30 Jahren verfügbar. Falhammar et al. haben in ihrer Populations-basierten Studie aus dem Jahr 2015 in Schweden 588 Patienten mit

21-Hydroxylasemangel auf das Auftreten von kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen hin untersucht und mit einer Kontrollgruppe gematcht für Geschlecht, Alter und Geburtsort verglichen. Die AGS Patienten zeigten signifikant höhere Raten kardiovaskulärer und metabolischer Erkrankungen (27).

1.2.4.1.1 Übergewicht

In einigen Studien konnte bereits für Kinder mit AGS ein vermehrtes Auftreten von Übergewicht, erhöhtem Körperfettanteil und gesteigerter Waist-to-Hip-Ratio gezeigt werden (38-40). Völkl et al. konnten in einer retrospektiven Studie an 89 Kindern und Jugendlichen erhöhte BMI-Werte im Vergleich zur gleichalten Allgemeinbevölkerung darlegen, die auch positiv mit der Glukokortikoiddosis korrelierten (38). In einer gemischt retrospektiv-longitudinalen Studie aus England von Cornean et al. wurde bei 22 Kindern eine signifikante Zunahme des BMI und der Hautfaltendicke subscapulär im Alter von 5 und 10 Jahren im Vergleich zum Alter von einem Jahr nachgewiesen (39). Williams et al. stellten in ihrer Studie eine signifikant erhöhte Körperfettmasse bei Messung der Körperzusammensetzung mittels Dual-energy X-ray Absorptiometry (DEXA) bei 37 Kindern mit klassischem und nicht klassischem AGS im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe fest (40).

Eine weitere Studie aus Melbourne an Kindern und jungen Erwachsenen mit klassischem AGS konnte ebenfalls eine erhöhtes Verhältnis von Körperfett- zu Körpermagermasse, trotz nicht signifikant erhöhtem BMI bei den männlichen Patienten zeigen (41). Hagenfeldt et al. konnten ein ähnliches Ergebnis für weibliche AGS-Patienten im jungen Erwachsenenalter zeigen. In einer Studie untersuchten sie 13 Frauen mit klassischem AGS mittels DEXA und konnten eine signifikante Erhöhung von BMI, gesamtem Körperfett und Körperfettmasse in Bezug auf die Magermasse (Ratio aus Fettmasse/Magermasse) nachweisen (21). Auch Stikkelbroeck et al. zeigten in einer Studie an 30 AGS-Patienten mit klassischer Form erhöhte Werte für BMI, Körperfettanteil und stammbetonter Körperfettmasse im Vergleich zu einer Alters- und Geschlechts-gematchten Vergleichsgruppe (42). Eine aktuellere Studie von Akyürek et al. konnte ebenfalls erhöhte Werte für den BMI bei Kindern mit klassischem AGS nachweisen (43).

Leider gibt es bisher sehr wenige Daten zu Patienten über 30 Jahren. In einer Studie von Falhammar et al. aus dem Jahre 2011 konnte eine Gruppe von 21 männlichen Patienten mit klassischem AGS im Alter über 30 eingeschlossen werden. Hier zeigten sich im Vergleich zur Alters- und Geschlechts-gematchten gesunden Kontrollgruppe erhöhte Werte für BMI, totaler Körperfettmasse, stammbetonter Körperfettmasse und Waist-to-Hip-Ratio. Interessanterweise konnten diese Unterschiede für die jüngere Patientengruppe (< 30 Jahren) nicht nachgewiesen werden (20).

1.2.4.1.2 *Arterielle Hypertonie*

Auch vom Auftreten erhöhter Blutdruckwerte scheinen AGS-Patienten frühzeitiger und häufiger betroffen zu sein. Einige Studien konnten schon im Kindesalter erhöhte Blutdruckwerte nachweisen (43-45). Völkl et al. konnten in einer Studie an 55 Kindern und Jugendlichen mit klassischem AGS auch einen Zusammenhang zwischen erhöhten Werten in der 24-Stunden-Blutdruckmessung und dem Grad an Übergewicht herstellen, wobei normalgewichtige Probanden eher zu erniedrigten diastolischen Blutdruckwerten neigten. Roche et al. konnten in ihrer Studie neben signifikant erhöhten Blutdruckwerten in der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung auch eine fehlende Nachtabenkung des Blutdrucks zeigen (45). Bei Neugeborenen im ersten Lebensjahr hingegen konnte eine Studie von Mooij et al. keine erhöhten Werte nachweisen (46). Maccabee-Ryaboy et al. konnten in ihrer retrospektiven Studie an 180 pädiatrischen AGS-Patienten einen höheren Anteil von Hypertonikern bei Einnahme von Fludrokortison und bei Patienten, deren 17-Hydroxyprogesteron-Spiegel supprimiert war, nachweisen (47).

Falhammar et al. konnten in ihrer Studie an erwachsenen männlichen AGS-Patienten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen in einer ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung nachweisen (20). Jedoch zeigte sich eine erhöhte Herzfrequenz über 24 Stunden im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, die negativ mit Testosteron im Blut und positiv mit totalem und stammbetontem Körperfett, dem nächtlichen diastolischen Blutdruck und Homocystein im Plasma korrelierten. In einer weiteren Studie aus Tunesien von Mnif et al. konnte für 5 von 26 Patienten im Alter von 16 bis 48 Jahren mit klassischem und nicht klassischem AGS in der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung eine fehlende physiologische Nachtabenkung gezeigt werden (22). In einer prospektiven Querschnittsstudie aus England von Arlt et al. konnte bei weiblichen Patienten mit klassischer Form ein erhöhter diastolischer Blutdruck im Vergleich zu Survey-Daten aus der Allgemeinbevölkerung erhoben werden. Bei männlichen Patienten zeigte sich in dieser Studie jedoch kein Unterschied, ihre Blutdruckwerte waren tendenziell sogar niedriger als die der Vergleichspopulation (28).

1.2.4.1.3 *Intima-Media-Dicke*

Die Bestimmung der Intima-Media-Dicke hat sich in den letzten Jahren als unabhängiger Risikoindikator für das Auftreten von Herz-Kreislaufkrankungen etabliert (48). Bisher wurden zwei Studien zu IMT-Messungen bei erwachsenen AGS-Patienten veröffentlicht. Beide zeigten eine erhöhte Intima-Media-Dicke. Sartorato et al. führten ihre Studie an 19 jungen Erwachsenen (im Alter von $28 \pm 3,5$ Jahre) mit klassischem AGS (12 sw; 7 sv) durch. Es konnte eine signifikant höhere IMT an mehreren Stellen (rechter und linker Bulbus caroticus, rechte

und linke Arteria carotis communis, rechte und linke Arteria femoralis communis und abdominelle Aorta) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, gematcht für Alter, Geschlecht, BMI, Waist-to-Hip-Ratio, Raucherstatus und Blutdruck gemessen werden (25). Mnif et al. konnten in ihrer Studie an 26 AGS-Patienten mit klassischer und nicht klassischer Form (10 sw; 8 sv; 8 nc) im überwiegend jungen Erwachsenenalter (mittleres Alter von $27,4 \pm 8,2$ Jahre) bei einer IMT-Messung beider Aa. carotis communis für 14 Patienten (mehr als die Hälfte aller untersuchten Patienten) ebenfalls erhöhte Werte nachweisen (22). Bei Kindern und Jugendlichen konnten ebenfalls erhöhte Werte der Intima-Media-Dicke im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nachgewiesen werden (43,49).

1.2.4.1.4 Hyperlipidämie

Nur eine der herangezogenen Studien an erwachsenen AGS-Patienten konnte Fettstoffwechselstörungen nachweisen. Sie umfasste jedoch mit 203 Teilnehmern die größte Kohorte an AGS-Patienten, die zu einem großen Teil allerdings eher übertherapiert waren (28). Die übrigen Studien zeigten keine erhöhten Werte für Triglyzeride, Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin oder erniedrigte Werte für HDL-Cholesterin (17,18,20,25). Einige zeigten sogar erfreulicherweise ein günstigeres Lipidprofil trotz erhöhter Körperfettmasse oder erhöhtem BMI für Erwachsene und Kinder mit AGS als für Kontrollen (18,40).

1.2.4.1.5 Insulinresistenz

Die Insulinresistenz ist ein dem Typ II Diabetes häufig vorrausgehender Zustand, der durch gestörte Glukosetoleranz und gesteigerte Insulinausschüttung gekennzeichnet ist. Diagnostisch kann das Auftreten einer Insulinresistenz mittels oralem Glukosetoleranztest und Bestimmung des HOMA-Index überprüft werden. Beim AGS liegt die Vermutung nahe, dass eine Insulinresistenz durch die supraphysiologische Glukokortikoiddosis ausgelöst werden kann, da Glukokortikoide eine Steigerung des Blutzuckerspiegels bewirken und ein steroid-induzierter Diabetes mellitus eine häufige Nebenwirkung einer Glukokortikoidtherapie ist. In verschiedenen Studien konnte ein vermehrtes Auftreten von Insulinresistenz bei AGS nachgewiesen werden. Arlt et al. konnten in ihrer Studie an 203 AGS-Patienten in Großbritannien bei 29 % eine Insulinresistenz (definiert als HOMA-Index über 2,5) feststellen (28). Sartorato et al. kamen zu einem ähnlichen Ergebnis, Nüchtern-Insulinspiegel und HOMA-Index waren in der Patientengruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (25). In einer Studie von Bachelot et al. mit 45 Teilnehmern mit klassischem und nicht klassischem AGS konnte eine positive Korrelation von HOMA-Index und BMI sowie 17-OHP-Spiegeln gefunden werden. Dies spräche eher für einen Zusammenhang von erhöhten Androgenspiegeln und dem Auftreten eines gestörten Zuckerstoffwechsels (17).

Autoren	N ♂/♀	Alter	AGS- Form	Übergewicht	Blutdruck	IMT	Fettstoff- wechsel	Insulin- resistenz
Cameron et al. (41)	13/8	8 - 32	SW SV	Fettmasse/ Magermasse ↑ BMI ↔	-	-	-	-
Hagenfeldt et al. (21)	0/13	20 - 29	SW SV	BMI ↑ Fettmasse/ Magermasse ↑	-	-	-	-
Stikkelbroeck et al. (42)	15/ 15	17 - 25	SW SV NC	BMI ↑ Körperfett ↑	-	-	-	-
Falhammar et al. (20)	21/0	18 - 63	SW SV NC	BMI ↑ Körperfett ↑ W-to-H-Ratio ↑	kein Unterschied, HF ↑	-	kein Unterschied	Insulin ↑ während oGTT
Mnif et al. (22)	26	27,4 ± 8,2	SW SV NC	BMI ↑ Körperfett ↑ 8/26 BMI > 30	5/26 fehlende Nachtabsen- kung	14/26 IMT erhöht	7/26 ↑ für mind. eine Lipidfraction	5/26 Glucose ↑ während oGTT
Arlt et al. (28)	61/ 132	18 - 69	SW SV NC	41 % BMI > 30	diastol. ↑ bei ♀	-	46 % Gesamtcholes- terin ↑	29 % HOMA erhöht
Sartorato et al. (25)	9/10	28 ± 3,5	SW SV	kein Unterschied	kein Unterschied	IMT erhöht	kein Unterschied	HOMA und NI erhöht
Falhammar et al. (18)	0/61	18 - 63	SW SV NC	BMI und W-to- H-Ratio ↑ für Pat > 30 Jahren	kein Unterschied	-	kein Unterschied	Insulin ↑ für Pat > 30 Jahren
Bachelot et al. (17)	9/36	18 - 47	SW SV NC	47 % BMI > 25	-	-	Kein Unterschied	kein Unterschied

Tabelle 1: Übersicht wichtiger aktueller Studien zu kardiovaskulärem und metabolischem Risikoprofil bei erwachsenen AGS-Patienten

SW = salt wasting, SV = simple virilizing, NC = non classic, ↑ = erhöhte Werte im Vergleich zu Referenz, ↔ = kein Unterschied im Vergleich zu Referenz, BMI = Body Mass Index, W-to-H-Ratio = Waist-to-Hip-Ratio, HF = Herzfrequenz, IMT = Intima-Media-Thickness, HOMA = Homeostasis Model Assessment-Index, oGTT = oraler Glucosetoleranztest, NI = Nüchterninsulinwert

1.2.4.2 Knochenstoffwechsel

Der Knochenstoffwechsel wird von vielen Faktoren beeinflusst. Insbesondere spielen auch Glukokortikoide und Sexualhormone eine wichtige Rolle für die Knochendichte; Langzeit-Glukokortikoidtherapie und Östrogenmangel können Ursachen für Osteopenie und Osteoporose sein. Während bei Kindern in mehreren Studien keine erniedrigten Werte für die Knochendichte gezeigt werden konnten (50,51), weisen einige Studien an erwachsenen Patienten erniedrigte Knochendichte-Werte nach (17,19,28). Falhammar et al. konnten in der Patientengruppe der über 30-Jährigen sogar ein erhöhtes Frakturrisiko nachweisen.

1.2.4.3 Fertilität

Sowohl männliche als auch weibliche AGS-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Fertilitätsstörungen. Bei den betroffenen Frauen kann es durch den erhöhten Androgenspiegel zu anovulatorischen Zyklen und einer erhöhten Rate an Fehlgeburten

kommen. Des Weiteren führt der häufig erhöhte Progesteronspiegel zu einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine Nidation der Blastozyste (52,53). Bei männlichen Patienten kommt es vermehrt zur Bildung von testikulären adrenalen Resttumoren (TART) und die Samenqualität ist häufig eingeschränkt (24).

1.2.4.4 Psychosoziale Aspekte

Aufgrund der speziellen phänotypischen Erscheinung und dem embryonalen Hyperandrogenismus insbesondere bei betroffenen Mädchen und Frauen und einer damit einhergehenden veränderten Sexualentwicklung und –identifizierung kann es zu Problemen in der psychosozialen Entwicklung kommen. Studien haben gezeigt, dass weibliche Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung oder ihren nicht betroffenen Geschwistern weniger Interesse an heterosexuellen Beziehungen aufweisen und häufiger zu typisch männlichen Verhaltensweisen tendieren (54,55). Eine Studie aus den USA zeigte sogar einen Unterschied in der Größe der Amygdala für betroffene Mädchen und Jungen. Im Vergleich zu einer Alters- und Geschlechts-gematchten Kontrollgruppe war das Volumen ihrer Amygdala signifikant kleiner (56). Die Amygdala gilt als wichtiges Zentrum der Emotionsverarbeitung.

Andererseits gibt es auch einige Studien, die normale Werte für psychische Verfassung und Lebensqualität bei AGS nachweisen konnten (57,58).

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Die bisherigen Studien zu möglichen kardiovaskulären und metabolischen Folgeerkrankungen bei AGS-Patienten im Erwachsenenalter deuten auf ein frühzeitiges und gehäuftes Auftreten hin. Jedoch ist die Datenlage teilweise sehr heterogen, die meisten Studien haben geringe Fallzahlen und insbesondere in der Gruppe der über 30-jährigen Patienten sind wenige Daten verfügbar. Um eine validere Datenlage zu schaffen und möglichst auch ältere Patienten einzuschließen, haben wir in einer weiteren Querschnittstudie 90 Patienten mit klassischem AGS bei 21-Hydroxylasemangel bezüglich ihrer kardiovaskulären und metabolischen Gesundheit untersucht. In der endokrinologischen Ambulanz unserer Klinik (Medizinische Klinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität München) wird ein größeres Kollektiv an AGS-Patienten bei regelmäßigen Besuchen betreut, sodass in der Regel eine gute therapeutische Einstellung vorliegt. Ein Großteil der Patienten wurde bereits als Kind in der Kinderklinik der Universität (von Haunersches Kinderspital der LMU München) betreut und Langzeitdaten sind verfügbar.

Bei der Auswahl der angebotenen Untersuchungen legten wir den Fokus auf die Bestimmung der Körperzusammensetzung, die wir mittels einer Bio-Impedanz-Messung ermittelten, die

Prävalenz von Übergewicht und Adipositas, den über 24 Stunden mittels ambulanter 24-Stunden-Blutdruckmessung gemessenen Blutdruckwerten, einer Intima-Media-Dicken-Messung der distalen Arteria carotis communis rechts und links und deren Zusammenhang mit kumulierter Gluko- und Mineralokortikoiddosis und den in Blut und Urin gemessenen Hormonwerten. Unsere Hauptfragen waren:

1. Anteil der übergewichtigen oder adipösen Patienten (im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsgematchten deutschen Referenzpopulation)
2. Anteil der Hypertoniker und der Patienten mit gestörter Nachtabenkung des Blutdrucks
3. Anteil der Patienten mit erhöhter Intima-Media-Dicke der A. carotis com. (im Vergleich zu einer alters-, geschlechts- und BMI-gematchten Referenzgruppe)

Daraus ergaben sich folgende Nebenfragen:

1. Die Beziehung zwischen den einzelnen Risikofaktoren (Punkte 1-3) untereinander
2. Die Beziehung der Risikofaktoren 1 bis 3 mit der AGS-Einstellung (gemessen anhand von 17-OHP und Androstendion im Serum und Pregnantriol im 24-Stunden-Sammelurin)
3. Die Beziehung zwischen den einzelnen Risikofaktoren und der Gluko- und Mineralokortikoidgesamtdosis und des Glukokortikoidpräperates
4. Die Korrelation der Risikofaktoren 1 bis 3 mit Genotyp, Phänotyp, Alter und Geschlecht

2 Material und Methoden

2.1 Ethikkommission

Vor Durchführung der Studie wurde ein Votum der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München zur Beurteilung ethischer und rechtlicher Fragen eines Forschungsvorhabens beim Menschen eingeholt. Die Kommission erteilte ihr Einverständnis. Alle Patienten erklärten sich schriftlich mit der Teilnahme an der Studie einverstanden.

2.2 Studiendesign

Es handelt sich um eine kontrollierte wissenschaftliche Kohorten-Studie, die an der Medizinischen Klinik IV der Ludwig-Maximilians-Universitätsklinik München durchgeführt wurde.

2.3 Studienpopulation/Patientenkohorte

Insgesamt konnten wir in der Zeit von Januar 2012 bis Mai 2014 90 Patienten im Alter von 18 bis 62 Jahren in die Studie einschließen. Alle 90 Patienten erklärten sich nach ausführlicher Aufklärung über Ziele, Risiken und Nebenwirkungen mittels informierten Einverständnisses zur Studienteilnahme, belegt durch Unterschrift, bereit. Außerdem erhielten alle Patienten vor Durchführung der Untersuchungen einen Aufklärungsbogen. Alle Patienten befanden sich in der klinikeigenen endokrinologischen Ambulanz in Behandlung. Im Vorfeld wurde ein Großteil der Patienten per Post über die Durchführung der Studie informiert.

Einschlusskriterien:

- Alter > 18 Jahre
- Gesichertes (molekulargenetisch und/oder biochemisch) klassisches AGS bei 21-Hydroxylasemangel
- Schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- Schwere Allgemeinerkrankungen (Transaminasen > 3-fach der Norm, Kreatinin > 1,8 mg/dl)
- Psychiatrische Erkrankung
- Alkoholmissbrauch
- Eingeschränkte Entscheidungsfähigkeit

2.4 Vergleichskohorte

Zum Vergleich wurde eine Kohorte von gesunden Personen, gematcht für Alter, Geschlecht, BMI und Rauchverhalten, untersucht. Bei diesem Kollektiv wurden Bioimpedanz-Analysen zur Bestimmung der Körperzusammensetzung und Intima-Media-Dicken-Messungen der A. carotis communis durchgeführt. Diese Gruppe musste ebenfalls ihr informiertes Einverständnis, belegt durch Unterschrift, geben.

Einschlusskriterien:

- Alter > 18 Jahre
- Zum Patientenkollektiv passendes Alter, Geschlecht, BMI und Raucherstatus
- Schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- Bekanntes klassisches und nicht-klassisches AGS
- Einnahme von Glukokortikoiden innerhalb der letzten 2 Jahre
- Schwere Allgemeinerkrankungen (Transaminasen > 3-fach der Norm, Kreatinin > 1,8 mg/dl)
- Psychiatrische Erkrankung
- Alkoholmissbrauch
- Eingeschränkte Entscheidungsfähigkeit

2.5 Klinische Untersuchungen

Die Untersuchungen, die im Rahmen der Studie durchgeführt wurden, führten wir in der Regel direkt im Anschluss an den Routine-Besuch in der endokrinologischen Ambulanz durch. Diese Besuche erfolgten immer vormittags in der Zeit von 8 bis 11 Uhr. Zunächst wurde eine strukturierte Anamnese erhoben, anschließend wurden die Patienten körperlich untersucht und Blutdruck, Herzfrequenz, Größe und Gewicht gemessen. Danach wurde Blut für laborchemische Untersuchungen abgenommen und die Messung der Intima-Media Dicke und die Bestimmung der Körperzusammensetzung durchgeführt. Im Anschluss daran erfolgte das Anlegen des 24-Stunden-Blutdruckmessgerätes, deren Durchführung dann ambulant zu Hause realisiert wurde.

2.5.1 *Anamnese*

Das Anamnesegespräch wurde von einem erfahrenen Arzt in einem Untersuchungsraum der endokrinologischen Ambulanz durchgeführt. Wichtige Inhalte waren Allgemeinbefinden, Leistungsfähigkeit, Art, Zeitpunkt und Dosierung der Medikamenteneinnahme, Notwendigkeit kurzfristiger Dosiserhöhungen aufgrund von Infekten oder anderen Indikationen, Gewichtszu- bzw. -abnahme, sportliche Betätigung, Lebensstil, Rauchgewohnheiten, Ernährungsgewohnheiten, vorbekannte Herz-Kreislauf- und metabolische Erkrankungen, familiär gehäuftes Auftreten solcher Erkrankungen, Beruf, soziale Situation und bei Frauen Dauer des Menstruationszykluses, Einnahme oraler Kontrazeptiva und Alter bei Menarche bzw. Menopause.

2.5.2 *Körperliche Untersuchung*

Die körperliche Untersuchung wurde direkt im Anschluss an das Anamnesegespräch durchgeführt und beinhaltete eine Inspektion auf Zeichen von Hyperkortisolismus und Hyperandrogenämie, wie etwa Striae rubrae, Akne, Hirsutismus und Körperbehaarung (nach Prader). Des Weiteren erfolgte eine Erhebung von Blutdruck, Herzfrequenz, Körpergröße und -gewicht. Die Blutdruckmessung wurde mit Hilfe eines Manometers nach Riva Rocci und eines Stethoskops am Oberarm beim sitzenden Patienten durchgeführt. Das Körpergewicht wurde mit einer Personenwaage, die Körpergröße im Stehen mittels einer an der Wand befestigten Messlatte erhoben.

2.5.3 *Messung der Intima-Media Dicke der Arteria carotis communis*

Neben den klassischen Risikofaktoren für Arteriosklerose, wie etwa Bluthochdruck, Hyperlipidämie und gestörtem Kohlenhydratstoffwechsel konnte innerhalb der letzten Jahre ein weiterer Surrogatparameter für die kardiovaskuläre Gesundheit etabliert werden. Die Messung der Intima-Media Dicke der distalen A. carotis communis hat sich seitdem zu einer favorisierten Untersuchung zur Erhebung des kardiovaskulären Risikos unterschiedlichster Patientengruppen entwickelt. Dies liegt hauptsächlich an der einfachen und unschädlichen Methode. Die A. carotis ist in ihrem relativ oberflächlichen Verlauf im Bereich des lateralen Halses leicht zugänglich und kann mittels B-Bild-Sonographie gut dargestellt werden. Besonders gut eignet sich der Bereich proximal der Carotisbifurcation, wo sich die A. carotis communis (CCA) in die hirnversorgende A. carotis interna (ICA) und die A. carotis externa (ECA), die mit der Versorgung von Hals und Gesicht betraut ist, aufteilt. An dieser Stelle zeigt die CCA bei den meisten Menschen einen äußerst geraden Verlauf und lässt sich somit auf einem längeren Stück gut darstellen. Bei adäquater Bildqualität und richtigem Einstellungswinkel zeigt sich der Übergang vom Lumen zur Tunica intima durch Schallreflexion

als helle, echoreiche Linie lumenseits des Gefäßes. Die Tunica media stellt sich im Ultraschallbild deutlich echoärmer dar, an ihrer Grenze zur Adventitia wird der Schall ebenfalls stärker reflektiert, sodass auch hier wieder eine echoreiche Linie zu erkennen ist. Auf diese Weise lassen sich Tunica intima und media deutlich von der Umgebung abgegrenzt als Doppellinie darstellen und ihre Wanddicke kann durch einfaches Ausmessen bestimmt werden. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die vom Schallkopf entfernte Wand als die, die reelle Intima-Media Dicke widerspiegelnde Distanz ausgemessen werden sollte.

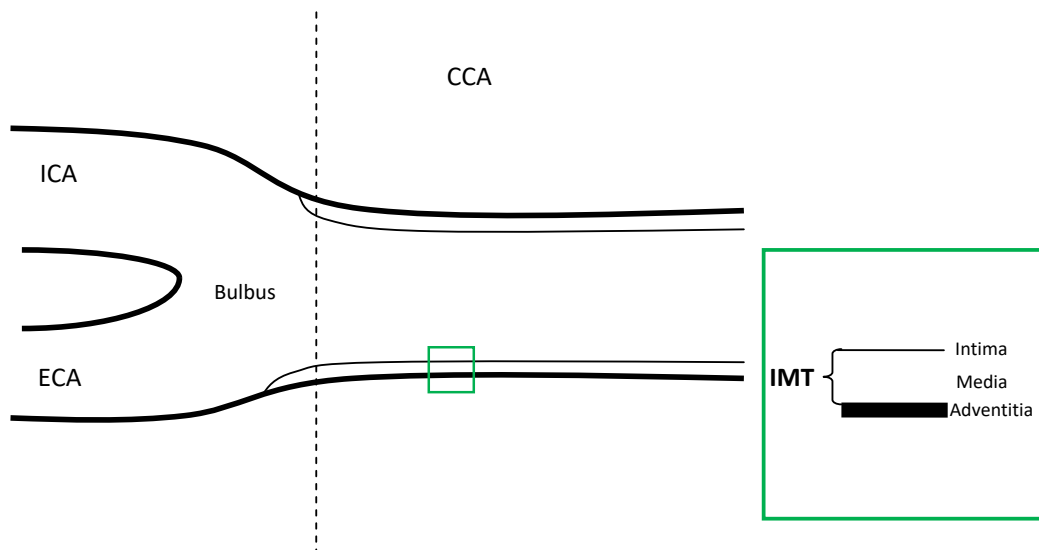
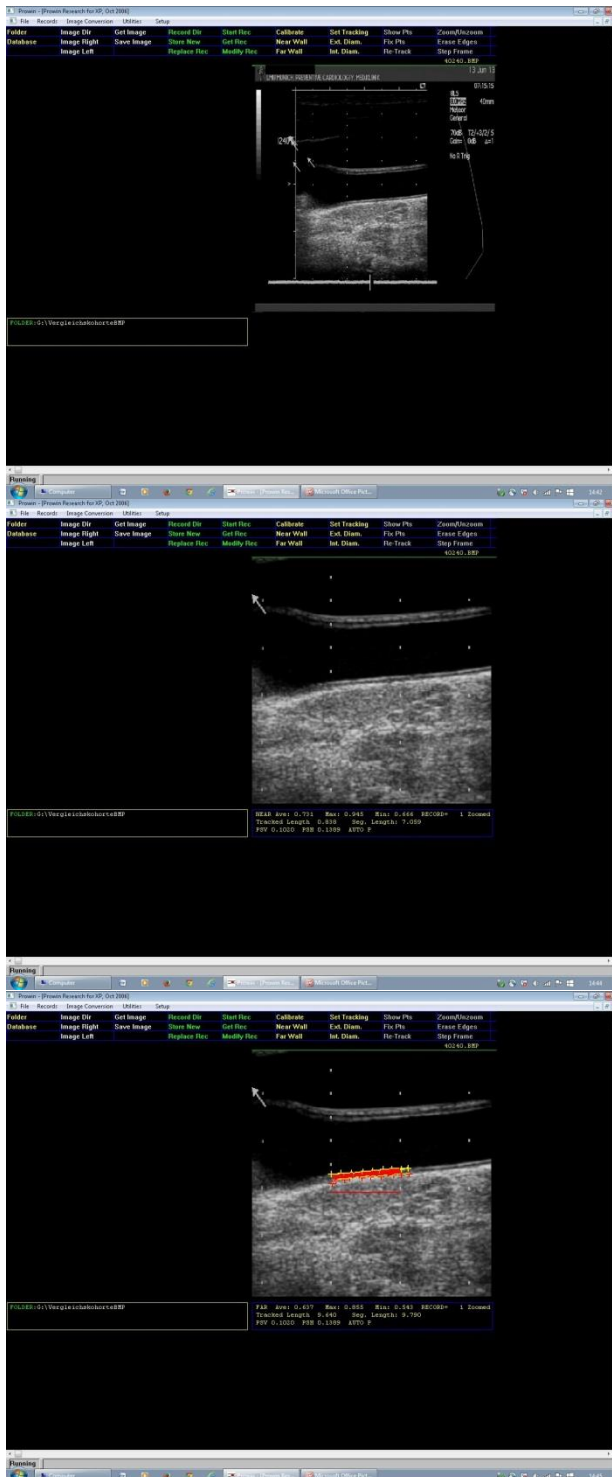


Abbildung 2: Schematische Darstellung der distalen A. carotis communis mit Bifurkation und Gefäßwandschichten

Außerdem lassen sich Gefäßwandplaques darstellen, diese wurden als fokale Strukturen, die entweder mindestens 0,5 mm oder 50% der Dicke der umgebenden Intima-Media in das Arterienlumen hineinragen oder einen Durchmesser von mindestens 1,5 mm, gemessen vom Intima-Lumen-Übergang bis hin zum Media-Adventitia-Übergang, aufweisen. Sie lassen sich als fortgeschrittene Veränderungen der Gefäßwand durch arteriosklerotische Prozesse werten und treten besonders häufig im Bulbus-Bereich auf (59).

Die Untersuchung wurde im Rahmen der Studie nach einem festen Protokoll durchgeführt (Rotterdam Study ultrasound protocol (60)). Alle Messungen erfolgten mit dem Gerät Acuson Sequoia GI, Seriennummer 60451, einem 8 MHz Linearschallkopf und wurden auf DVD-R aufgezeichnet. Die Patienten wurden gebeten sich auf einer Untersuchungsfläche flach auf den Rücken zu legen und den Kopf in einem Winkel von etwa 40° zur Seite zu rotieren. Auf jeder Seite erfolgten drei Messungen in unterschiedlichen Winkeln, rechts bei 90, 120 und 150° und links bei 210, 240 und 270° auf dem Meijers Arc. Zunächst wurde die Arterie am lateralen Hals im Querschnitt dargestellt und identifiziert, durch Bewegung des Schallkopfes in kraniale



Darstellung der Intima und Media der vom Schallkopf entfernten Wand über mindestens einen Zentimeter zeigen. Dies wurde dann für alle sechs Winkel auf beiden Seiten wiederholt.

Die eigentliche Messung der Intima-Media-Dicke erfolgte anhand der Videoaufzeichnung zu einem späteren Zeitpunkt. Dies wurde semi-automatisiert durch eine spezielle Software (Prowin -Research Version 31.0 der Firma Medical Technologies International, Inc.) durchgeführt. Die zuvor aufgenommenen Bilder wurden aus dem Video exportiert. Hierzu wurde die Software VLC Media Player 2.1.5 verwendet. Alle Videoaufnahmen wurden erneut gesichtet und pro Video sechs Bilder von den sechs unterschiedlichen Winkeln ausgewählt und exportiert. Die Auswahl der Bilder erfolgte während der Gefäßdiastole, also während des geringst möglichen Gefäßdurchmessers. Die so erstellten Bilder wurden in die Software eingespeist (s. Abbildung 3). Die Messung der Intima-Media-Dicke erfolgte für alle Aufnahmen standardisiert an der distalen CCA der

vom Schallkopf entfernten Wand auf einer Strecke von einem Zentimeter in einer Entfernung von Null bis einem Zentimeter proximal der Bifurkation. Es wurde auf ein Fehlen von Gefäßwandplaques auf der zur Messung genutzten Strecke geachtet. Beim Auftreten von Plaques wurde die Strecke entweder verkürzt oder eine andere Stelle zur Messung aufgesucht. Die Messungen erfolgten für alle drei aufgenommen Winkel und für beide Seiten wurde ein Durchschnittswert ermittelt. Im Falle einer nicht optimalen Darstellung in einem Winkel durch Auftreten von langstreckigen Plaques oder durch ungeraden Verlauf des Gefäßes, wurde dieser von der Auswertung ausgeschlossen und der Mittelwert der Messungen der übrigen Aufnahmen gebildet. Hierbei wurden Messungen, die sich über eine Strecke von weniger als 4,5 mm erstreckten als nicht valide genug angesehen und ausgeschlossen.

2.5.4 Bestimmung der Körperzusammensetzung mittels Bio-Impedanzmessung

Übergewicht und Adipositas wurden in zahlreichen Studien als Risikofaktoren für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen, wie etwa Diabetes mellitus Typ II und arteriosklerotisch-bedingte Gefäßverschlüsse identifiziert (37). Um eine Vergleichbarkeit des Gewichts bei Personen unterschiedlicher Größe herzustellen, wurde der BMI berechnet. Dieser lässt sich als Verhältnis des Körpergewichts zur Körpergröße² berechnen. Der BMI kann jedoch keine Aussage über die Art der Körperzusammensetzung treffen. So würde eine Person mit einem BMI > 25 kg/m², einem hohen Anteil an Muskelmasse und einem geringen Anteil an Fettmasse dennoch als übergewichtig eingestuft werden, obwohl sie über eine günstige Körperzusammensetzung verfügt. Zur Bestimmung der Körperzusammensetzung führten wir deshalb eine Bio-Impedanzmessung durch.

BMI	Kategorie
< 18,5 kg/m ²	Untergewicht
18,5 – 24,9 kg/m ²	Normalgewicht
25 -29,9 kg/m ²	Übergewicht
30 – 34,9 kg/m ²	Adipositas Grad I
35 – 39,9 kg/m ²	Adipositas Grad II
> 40 kg/m ²	Adipositas Grad III

Tabelle 2: Einteilung von Gewichtsklassen anhand des BMI

Die Bio-Impedanzmessung ist eine einfache, gut reproduzierbare und nicht invasive Methode, um die Körperzusammensetzung zu bestimmen. Dabei macht man sich die unterschiedlichen stromleitenden Eigenschaften der Körperkompartimente zunutze. Wasser fungiert allgemein als guter Stromleiter, wohingegen Fett den Strom schlecht leitet und eher isolierende Eigenschaften aufweist. Mittels eines konstanten Stroms, dessen der Patient über vier

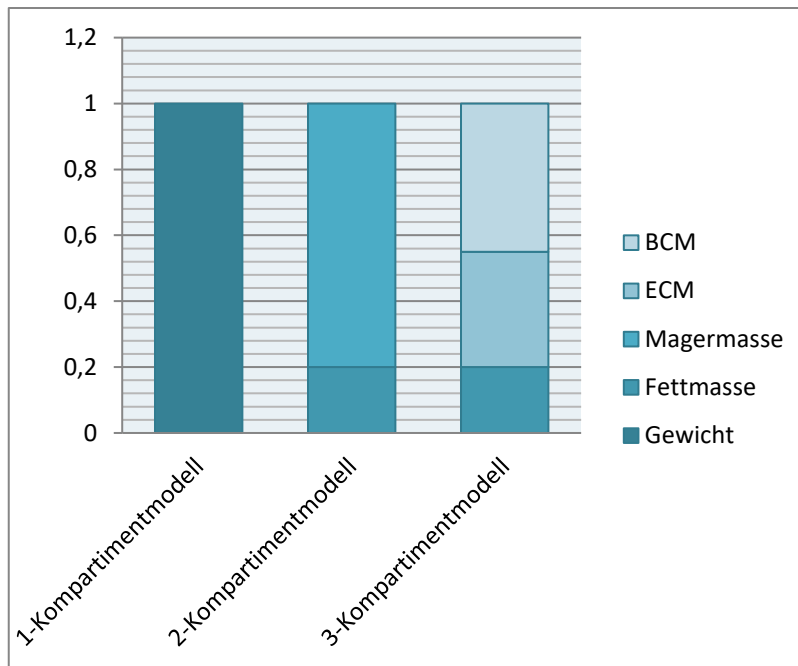


Abbildung 4: Körperkompartimentmodell

Klebeelektroden an Hand und Fuß ausgesetzt wird und einer Wechselspannung von 50 kHz wird der Widerstand R , die Reaktanz X_c und die Impedanz Z des Körpers bestimmt. Der Messung des Widerstands R kommt durch die Intra- und Extrazellflüssigkeit und deren unterschiedliche

Elektrolytzusammensetzung zustande. Die Bestimmung der Reaktanz X_c lässt sich durch die isolierende Eigenschaft der Zellmembranen und deren Fähigkeit elektromagnetische Felder auszubilden, erklären. Die Impedanz ist das Ergebnis aus einer Kombination von Resistenz und Reaktanz und kann mittels eines rechtwinkligen Dreiecks graphisch dargestellt werden. Aus diesem lässt sich der Phasenwinkel α berechnen, der ein guter Prädiktor für den metabolischen Zustand des Körpers ist.

Modellhaft wird der Körper in fünf Zylinder homogener Zusammensetzung unterteilt, einen Rumpf und 4 Extremitäten. Empirisch lässt sich ein Zusammenhang zwischen Wasseranteil (73 % der Körpermagermasse) und dem Impedanzquotienten $\text{Körpergröße}^2/R$ für diese homogenen Zylinder herstellen. Vereinfacht gesehen kann daraus der Wassergehalt des Körpers berechnet werden und mit Hilfe des selbigen die fettfreie Masse und auch die übrigen Körperkompartimente. Damit werden jedoch auch Limitationen der Methode klar, so kann sie nur für normal hydrierte Personen mit vergleichbarer Körperzusammensetzung verwendet werden. Im Allgemeinen gilt das für Personen mit einem BMI im Bereich von 16 bis 34 kg/m^2 , ohne Veränderung der Körperform und Erkrankungen, die mit einer Veränderung des Hydrationsstatus einhergehen (chronisches Nierenversagen, Leberzirrhose, ödematöse Wassereinlagerungen). Auf diese Weise lassen sich folgende Körperkompartimente berechnen (s. Abbildung 4):

Im 1-Kompartimentmodell wird nur das Gewicht berücksichtigt, im 2-Kompartimentmodell wird das Gewicht in fettfreie Masse (Magermasse) und Fettmasse aufgeteilt und im 3-Kompartimentmodell lässt sich die Magermasse noch weiter in ECM (Extracellular Matrix:

Interstitium, Knochen, Bindegewebe) und BCM (Body Cell Mass: Muskel- und Organzellmasse) aufteilen, worin auch das Kompartiment Körperwasser (wiederum unterteilt in extra- und intrazelluläres Körperwasser) enthalten ist. Dabei dient die BCM als wichtiger Parameter für die Stoffwechselaktivität des Körpers, da nur in diesem Kompartiment die Masse der stoffwechselaktiven Zellen abgebildet sind (61-63).

Die Bioimpedanzanalyse im Rahmen der Studie fand in einem extra für Studienzwecke eingerichteten Raum auf dem Gelände der Medizinischen Klinik Innenstadt statt. Sie wurde direkt im Anschluss an die IMT-Messung durchgeführt, so dass die Patienten im Vorfeld mindestens 10 Minuten auf dem Rücken gelegen hatten. Die Durchführung erfolgte auf einer speziellen, nicht stromleitenden Untersuchungsliege in flacher Rückenlage, die Extremitäten befanden sich seitlich in leichter Abduktionsstellung neben dem Rumpf abgelegt. Die Patienten erhielten jeweils zwei Klebeelektroden (Bianostic-AT der Firma Data Input GmbH) auf die rechten Hand- und Fußrücken aufgeklebt, wobei die proximale Elektrode auf Höhe des Hand- bzw. oberen Sprunggelenks und die distale Elektrode in einem Abstand von mind. fünf Zentimetern davon in Höhe des Metacarpus bzw. – tarsus angebracht wurde. Die Messung erfolgte mittels dem Gerät B.I.A. 2000 S und die Auswertung computergestützt mit dem Programm Nutri Plus der Firma Data Input GmbH.

2.5.5 Ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung

Da der Blutdruck einer großen interpersonellen Varianz unterliegt, von vielen äußeren Faktoren beeinflusst wird und wir ein besonderes Augenmerk auch auf die nächtlichen Blutdruckwerte legen wollten, boten wir den Patienten eine 24-Stunden-Blutdruckmessung mittels ambulanter Messung an. War die Untersuchung der Patienten nicht sofort möglich, so konnte sie auch zeitnah über die Hausärzte der Patienten durchgeführt werden.

Im Falle der Durchführung in unserem Klinikum, wurde die Messung mittels der Apparate der Firma Space Labs Model 90207 durchgeführt, die die Patienten nach der Umsetzung aller übriger Untersuchungen von uns angelegt bekamen, über Nacht mit nach Hause nahmen und nach 24 Stunden wieder abnahmen. Entweder wurden die Apparate von den Patienten dann wieder zurückgebracht oder per Post geschickt. Die Auswertung wurde mit Hilfe des Programms Spacelabs ABD Anwendung durchgeführt. Messungen erfolgten im Zeitraum von 6.00 bis 21.59 Uhr viertelstündlich und im Zeitraum von 22.00 bis 5.59 Uhr stündlich. Die Patienten wurden angehalten ihren üblichen Tagesablauf wie gewohnt fortzuführen, lediglich während der Messung sollte der Arm ruhig gehalten werden. Die Manschette zur Blutdruckmessung wurde in der Regel am nicht dominanten Arm angelegt. Es wurde darauf

geachtet, dass sie eng am Oberarm anlag, an den Oberarmumfang des Patienten angepasst war und in etwa zwei Zentimetern oberhalb der Ellenbeuge endete.

Die gemessenen Werte wurden über 24 Stunden gemittelt, außerdem wurden Durchschnittswerte für die Tagesperiode (6.00 bis 21.59 Uhr) und die Nachtperiode (22.00 bis 5.59 Uhr) berechnet. Ein Gesamtmittelwert von $> 135/85$ mmHg und ein Tagesmittelwert von $> 140/90$ mmHg wurde als Hypertonie eingestuft. Eine Nachtabenkung des Blutdrucks von $< 10 \%$ der systolischen nächtlichen Mittelwerte im Vergleich zu den Tagesmittelwerten wurde als gestörte Nachtabenkung, eine Absenkung von $< 10 \%$ sowohl der systolischen, als auch der diastolischen nächtlichen Mittelwerte wurde als aufgehobene Nachtabenkung (Non-Dipping) klassifiziert. Eine Erhöhung der nächtlichen mittleren Blutdruckwerte im Vergleich zu den Tageswerten wurde als Inversion der Nachtabenkung definiert.

2.6 Therapie

Die sehr heterogenen Therapieformen beim AGS machen eine Erfassung des Glukokortikoids, sowie dessen Dosierung und den Zeitpunkt und die Frequenz der Einnahme notwendig. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Dosierung bezogen auf die Körperoberfläche, sowie Äquivalenzdosen für die unterschiedlichen Glukokortikoide berechnet.

Die Körperoberfläche wurde anhand der Mosteller-Formel (64) berechnet:

$$\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} = (\text{Körpergröße [cm]} \times \text{Körpergewicht [kg]}/3600)^{1/2}$$

Die Berechnung der Äquivalenzdosen erfolgte anhand der Potenz der einzelnen Glukokortikoide, dabei wurde Hydrokortison bezüglich seiner Wirksamkeit mit körpereigenem Kortisol gleichgesetzt und mit dem Faktor eins multipliziert, Prednisolon mit dem Faktor 4 und Dexamethason mit dem Faktor 70 (65).

2.7 Laborchemische Untersuchungen

Die Blutabnahme erfolgte ebenfalls im Rahmen des Ambulanztermins immer vormittags zwischen 8 und 10 Uhr, in etwa zwei Stunden nach der Glukokortikoideinnahme der Patienten. Zur Abnahme mussten die Patienten im Vorfeld 10 Minuten geruht haben und durften in dieser Zeit nicht aufstehen.

Ermittelt wurden folgende Parameter: Natrium, Kalium, ACTH, Renin, Aldosteron (bei der einfach virilisierenden Form), Testosteron, SHBG, Androstendion, ACTH, DHEA-S und 17-Hydroxyprogesteron (Labor Dr. Bidlingmaier). Außerdem wurde Pregnantriol im 24-Stunden-Sammelurin bestimmt (endokrinologisches Labor Dr. von Haunersches Kinderspital). Dieser

wurde von den Patienten entweder direkt zum Ambulanztermin mitgebracht oder innerhalb der folgenden Wochen gesammelt und per Post zugeschickt.

2.7.1 ACTH-Bestimmung

Die Bestimmung von ACTH erfolgte aus EDTA-Plasma mittels DiaSorin, Liason® Analyser, Chemilumineszenz – Immunoassay (CLIA). Als Normwerte wurde ein Bereich von 4 – 50 pg/ml angegeben.

2.7.2 Aldosteron

Aldosteron wurde ebenfalls aus EDTA-Plasma bestimmt, auch hier wurde DiaSorin, Liason® Analyser, Chemilumineszenz – Immunoassay (CLIA) verwendet. Als Normwerte beim sitzenden Patienten wurde der Bereich von <30 – 353 pg/ml definiert.

2.7.3 Dehydroepiandrosteron (DHEA-S)

DHEA-S wurde aus dem Serum ebenfalls mittels DiaSorin, Liason® Analyser, Chemilumineszenz – Immunoassay (CLIA) bestimmt. Der Normbereich für Männer zwischen 20 und 60 Jahren wurde zwischen 0,6 und 5,6 µg/ml festgelegt, wobei je nach Altersklasse weitere Untergruppen gebildet werden konnten.

Für Frauen zwischen 20 und 60 wurde ein Bereich von 0,3 bis 3,4 µg/ml als normal angesehen. Auch hier konnte weiter in einzelne Altersstufen aufgeteilt werden.

2.7.4 17-Hydroxyprogesteron (17-OH-Progesteron)

17-OH-Progesteron wurde aus dem Serum der Patienten mittels IBL, 17-OH-Progesteron Enzymimmunoassay (ELISA) bestimmt. Der Normbereich für nicht schwangere Frauen lag in der follikulären Phase bei 0,3 – 1,0 ng/ml und in der lutealen Phase bei 0,2 – 2,9 ng/ml, sowie bei Männern bei 0,05 – 1,6 ng/ml. Als gute Einstellung wurde ein Wert bis max. dreifach über der Norm erhöht angesehen.

2.7.5 Androstendion

Androstendion im Serum wurde mittels RIA (AMP GmbH; Nordhorn, Dtl.) bestimmt. Der Normbereich wurde bei 1,2 -4,8 ng/ml angesetzt.

2.7.6 Reninaktivität

Die Reninkonzentration wurde im EDTA-Plasma nach 10-minütigem Ruhen des Patienten vor der Blutentnahme mittels DiaSorin, Liason® Analyser, Direkt (aktives) Renin gemessen und im Anschluss mit Hilfe der Formel: Reninkonzentration (ng/ml) x 1,66 = Renin-Aktivität (µU/ml) umgerechnet. Als Normbereich beim aufrechten Patienten wurden 4,4 bis 46,1 µU/ml definiert.

2.7.7 Sexualhormonbindendes Globulin (SHBG)

SHBG wurde aus Serum mittels IBL, SHBG Enzymimmunoassay (ELISA) gemessen. Der Normbereich lag für Frauen bei 15 - 100 nmol/l und für Männer bei 15 – 120 nmol/l.

2.7.8 Testosteron

Testosteron wurde ebenfalls im Serum bestimmt, mittels IBL Testosteron Enzymimmunoassay. Als Normwerte galten für Männer 200 – 690 ng/dl und für Frauen 26 – 122 ng/dl.

2.7.9 Pregnantriol im 24 Stunden Sammelurin

Pregnantriol wurde aus dem angesäuerten 24-Stunden Sammelurin mittels halbautomatischer Gaschromatographie im Dr. von Haunerschen Kinderspital bestimmt (66). Ein Wert ≤ 5000 µg/24 Stunden wurde dabei als gute Einstellung gewertet.

2.8 Berechnungen anhand der Laborchemischen Tests

2.8.1 Freier Androgenindex

Der freie Androgenindex wurde anhand der molaren Konzentration von Testosteron und SHBG berechnet. Dabei kam folgende Formel zur Anwendung:

Testosteron (nmol/L) / SHBG (nmol/L) x 100

2.8.2 Berechnung des freien Testosterons

Freies Testosteron wurde an Hand der Formel von Vermeulen et al. berechnet (67):

$$FT = \frac{(T - N \times (FT))}{(K + (SHBG - T + N(FT)))}$$

2.9 Statistische Tests

Die Erfassung der Ergebnisse erfolgte mittels Excel 2010 für Windows. Statistische Tests wurden mit dem Programm SPSS für Windows, Version 22 durchgeführt.

2.9.1 Deskriptive Statistik

Die Verteilung der Ergebnisse konnte als nicht normal verteilt angesehen werden, aus diesem Grund berechneten wir zur statistischen Analyse die Mediane.

2.9.2 Korrelationsanalysen

Zur Korrelationsanalyse nicht nominal skalierten Werte wurde der Spearmans Korrelationskoeffizient herangezogen.

2.9.3 *Kreuztabellen*

Zur Analyse von nominal skalierten Merkmalen nutzen wir Kreuztabellen, sowie den χ^2 -Test.

2.9.4 *Nichtparametrische Tests*

Zum Vergleich von zwei verschiedenen Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Mediane angewendet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste 90 Patienten mit klassischem Adrenogenitalem Syndrom durch 21-Hydroxylase-Mangel, davon 39 Männer und 51 Frauen. Bei 61 Patienten (67,8 %) lag die Salzverlust-Form des AGS vor, bei 29 (32,2 %) hingegen die einfach-virilisierende Form. Bei den 51 Frauen lag bei 33 die Salzverlust-Form vor, bei den Männern bei 28 Patienten. Die Diagnose wurde entweder anhand einer molekulargenetischen Untersuchung (50/90; 56 %) oder insbesondere bei weiblichen Individuen mit vermännlichten Genitalien und Patienten mit der Salzverlustform bereits im Neugeborenenalter klinisch und laborchemisch gestellt. Der Altersmedian des Kollektivs betrug 29,2 Jahre mit einer Range von 18,6 bis 62 Jahren. Bei 50

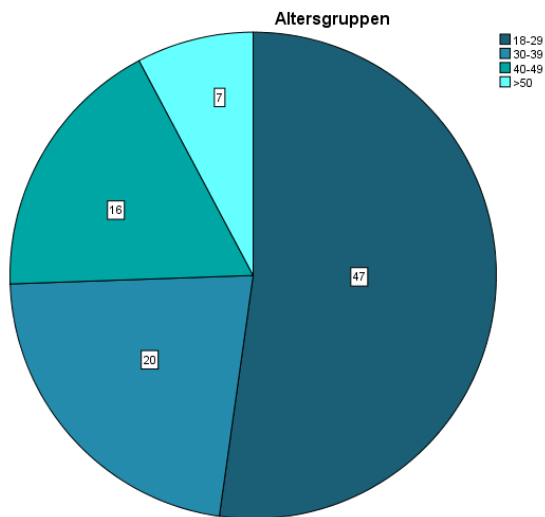


Abbildung 5: Altersverteilung der AGS-Patienten

Patienten lag eine molekulargenetische Untersuchung vor, die auf beiden Allelen eine klassische Mutation nachweisen konnte. Eine Übersicht über das Patientenkollektiv, Alter, Geschlecht, Phäno- und Genotyp, Größe und Gewicht ist in Tabelle 3 zu finden. Die große Mehrzahl der Patienten stammte aus dem süddeutschen

Raum, wobei auch Patienten aus dem gesamten Bundesgebiet,

Österreich und Tschechien eingeschlossen werden konnten.

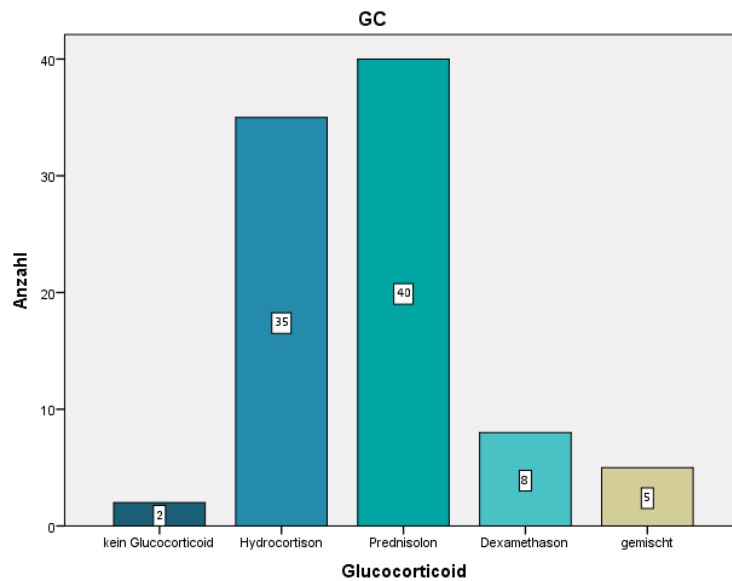
ID	Alter	Ge- schlecht	Genotyp	Phäno- typ	GC-Äquiva- lenzdosis mg/m ²	MC- Dosis µg/m ²	Ge- wicht kg	Größe m	BMI kg/m ²
I-1	24,2	m	conv/conv	sw	17	63	116,4	1,76	37,6
I-2	28,4	m	Q318X/R356W	sw	15	25	87	1,7	30,1
I-3	35,2	m	I172N/I172N	sv	10	0	66	1,64	24,5
I-4	26,7	m	conv/I2G	sw	9	26	82	1,68	29,1
I-5	29,2	m	I2G/I2G	sw	16	40	74	1,67	26,5
I-6	28,1	m		sv	15	0	79	1,79	24,7
I-7	41,6	m	del/P30L	sv	12	0	81,6	1,77	26,0
I-8	46,3	m	conv/I172N	sw	15	26	78,5	1,67	28,1
I-9	40,8	m		sw	15	63	88	1,62	33,5
I-10	37,0	m	del/I2G	sw	18	44	100	1,83	29,9
I-11	49,9	m	del/I2G	sv	20	0	67	1,64	24,9
I-12	25,2	m	I2G/I172N	sv	4	0	71	1,77	22,7
I-13	26,2	m	del/I2G	sw	15	54	69	1,76	22,3
I-14	22,6	m	I2G/I2G	sw	16	27	71	1,79	22,2
I-15	27,9	m	del/I172N	sv	18	0	96,1	1,79	30,0
I-16	38,4	m	del/del	sw	21	77	86	1,59	34,0
I-17	40,7	m	del/del	sw	12	22	99,5	1,79	31,1
I-18	33,3	m	del/P30L	sv	14	0	89	1,74	29,4
I-19	42,7	m		sv	10	0	87,5	1,65	32,1
I-20	43,3	m	I2G-E1/2N	sv	13	0	72	1,75	23,5
I-21	20,0	m	del/I2G	sw	27	74	61,5	1,67	22,1
I-22	28,2	m	Y97X/I2G	sw	16	41	68	1,8	21,0
I-23	22,0	m		sw	20	58	62,5	1,7	21,6
I-24	21,6	m	I2G/I172N	sv	20	0	75,5	1,85	22,1
I-25	20,1	m	I2G/I2G	sw	13	28	67	1,67	24,0
I-26	23,8	m	conv/conv	sw	26	65	79	1,7	27,3
I-27	26,7	m	conv/conv	sw	26	52	77,8	1,7	26,9
I-28	22,8	m		sv	18	0	57,4	1,7	19,9
I-29	31,0	m		sw	19	96	85,4	1,82	25,8
I-30	49,1	m		sw	18	59	64,4	1,61	24,8
I-31	22,1	m	I2G/I2G	sw	19	46	55	1,71	18,8

I-32	43,0	m		sw	18	50	85	1,69	29,8
I-33	28,0	m	I2G/Q318X	sw	17	28	67	1,7	23,2
I-35	25,0	m		sw	19	48	88,3	1,75	28,8
I-36	36,3	m		sw	13	21	112,3	1,81	34,3
I-37	21,1	m		sw	19	42	65	1,79	20,3
I-38	36,8	m		sw	28	28	66	1,72	22,3
I-39	27,3	m		sw	15	64	80	1,74	26,4
I-40	53,1	m		sw	15	24	94,3	1,63	35,5
II-1	31,6	w		sw	14	50	83,5	1,7	28,9
II-2	25,7	w	Q318X/I172N	sw	17	29	69	1,58	27,6
II-3	21,0	w		sw	13	51	85	1,64	31,6
II-4	26,0	w		sv	14	0	104	1,63	39,1
II-5	39,0	w	I172N/I172N	sv	17	0	75	1,56	30,8
II-6	19,8	w		sw	5	30	62	1,58	24,8
II-7	41,0	w	I2G/Q318X	sw	14	43	68,8	1,58	27,6
II-8	29,2	w		sv	28	0	62,5	1,54	26,4
II-9	24,1	w	I172N/I172N	sv	18	0	61,5	1,66	22,3
II-10	41,6	w	del/del	sw	13	14	64	1,69	22,4
II-11	62,0	w	del/I172N	sv	10	0	75	1,5	33,3
II-12	32,7	w		sw	16	52	46,2	1,58	18,5
II-13	38,1	w		sw	11	57	69	1,59	27,3
II-14	41,3	w		sw	17	66	52,6	1,56	21,6
II-15	27,7	w		sw	6	60	61	1,63	23,0
II-16	19,6	w		sv	0	0	67	1,58	26,8
II-17	43,4	w	del/I2G	sw	17	29	67,5	1,59	26,7
II-18	59,1	w	I172N/I172N	sw	11	65	52,5	1,6	20,5
II-19	24,5	w		sw	14	14	69,1	1,64	25,7
II-20	24,4	w	I2G/I2G	sw	13	55	68,4	1,74	22,6
II-21	45,4	w	del/I2G	sw	14	43	65,3	1,68	23,1
II-22	24,1	w		sw	9	20	78	1,64	29,0
II-23	33,8	w		sw	10	32	52	1,7	18,0
II-24	27,1	w	del/P30L	sv	7	0	53	1,54	22,3
II-25	50,6	w	172N/R356W	sv	12	0	67	1,47	31,0
II-26	21,2	w	I172N/I172N	sw	18	36	45	1,58	18,0

II-27	28,8	w		sw	14	49	59	1,33	33,4
II-28	29,1	w		sv	15	0	79,7	1,63	30,0
II-29	37,7	w	del/del	sw	16	52	84	1,6	32,8
II-30	47,8	w		sw	12	46	63,1	1,51	27,7
II-31	18,6	w	I2G/I172N	sv	29	0	63	1,68	22,3
II-32	27,6	w		sv	20	0	54,7	1,48	25,0
II-33	30,5	w		sw	26	64	54	1,63	20,3
II-34	45,6	w	I2G/I2G	sw	71	102	87	1,69	30,5
II-35	24,6	w	I2G/I2G	sw	15	29	64,8	1,6	25,3
II-36	28,1	w	conv/conv	sw	19	47	97,5	1,66	35,4
II-37	29,6	w	del/I2G	sw	22	62	57,3	1,63	21,8
II-38	31,3	w	del/R356W	sw	19	54	76,2	1,63	28,7
II-39	54,6	w	I172N/I172N	sv	0	0	63	1,52	27,3
II-40	57,6	w		sv	12	0	67	1,5	29,8
II-41	36,7	w		sv	11	0	67,6	1,62	25,8
II-42	35,7	w		sv	8	0	85	1,57	34,5
II-43	22,1	w		sw	9	24	99	1,54	41,7
II-44	36,4	w		sv	24	0	62	1,6	24,2
II-45	39,2	w	I2G/I2G-R356W	sw	16	26	85	1,51	37,3
II-46	21,8	w	I172N/R356W	sw	14	24	96	1,66	34,8
II-47	34,8	w		sv	17	0	73	1,62	27,8
II-48	20,4	w		sw	19	109	74	1,64	27,5
II-49	22,4	w	I2G/I2G	sw	14	68	51	1,52	22,1
II-50	53,6	w		sw	15	25	86	1,67	30,8
II-51	24,0	w	I2G/I172N	sv	17	0	51	1,59	20,2
Median	29,2				15	28	69	1,64	26,6
Range	18-62				0-71	0-109	45-116	1,33-1,85	18-42

Tabelle 3: Patientenkollektiv.

GC: Glucokortikoid, MC: Mineralokortikoid



3.2 Einstellungsgüte und Therapie

Eine Übersicht über die Verteilung der Einnahme der unterschiedlichen Glukokortikoide zeigt Abbildung 6. Die meisten Patienten wurden mit Hydrocortison oder Prednisolon therapiert, wenige erhielten

Dexamethason oder eine

Abbildung 6: Therapieform

gemischte medikamentöse Therapie. Zwei Patienten erhielten bei der Erstvorstellung kein Glukokortikoid.

Alle Patienten mit der Salzverlust-Form des AGS erhielten ein Mineralokortikoid (Astonin H), das sie entweder nur morgens oder morgens und abends einnahmen. In Tabelle 4 ist ein Überblick über die Ergebnisse ausgewählter laborchemischer Tests, Therapieform und Dosierung der Kortikosteroide zusammengestellt. Die morgendlich gemessenen Serumwerte von Androstendion und 17-Hydroxyprogesteron korrelierten statistisch signifikant miteinander ($r = 0,841$; $p < 0,001$) und mit dem Pregnantriol im 24-Stunden-Sammelurin ($r = 0,507$; $p < 0,001$), sowie dem ACTH ($r = 0,636$; $p < 0,001$), der Reninaktivität ($r = 0,282$; $p = 0,008$) und dem gesamten und freien Testosteron ($r = 0,395$; $p < 0,001$) im Serum. Anhand der laborchemischen Untersuchungen wurde die Einstellung der Patienten überprüft. Dabei zeigten 16 der 39 Männer und 34 der 51 Frauen einen 17-Hydroxyprogesteron-Spiegel im Serum, der im Normbereich lag. 13 männliche Patienten hatten ein normwertiges Androstendion, bei 17 lag es unterhalb des Referenzbereichs, bei weiteren 7 oberhalb der Norm. Bei den Frauen wiesen 12 ein normwertiges Androstendion auf, 31 zeigten supprimierte Werte und 7 hatten ein erhöhtes Androstendion. Eine Messung von Pregnantriol im 24-Stunden-Sammelurin konnte bei insgesamt 73 Patienten (81 %; 43 Frauen und 30 Männer) erfolgen, von den übrigen erhielten wir keinen Sammelurin. Bei den Männern zeigten 16 normale Werte, 12 erhöhte und 2 erniedrigte Werte. Bei den Frauen war bei 18 Patientinnen das Pregnantriol im Normbereich, bei 19 zeigten sich erhöhte Werte und bei 6 ein supprimiertes Pregnantriol.

ID	Alter	Phäno- typ	Andro- stendion ng/ml	17-OH- Progesteron ng/ml	Pregnantriol im 24-h-Urin µg/d	Glukokortikoid	Absolute Dosis mg	Äquiva- lenzdosis mg/m ²	Flu- dro- kor- tison µg/m ²
Zielwert		Männer Frauen	1,2 - 4,8	0,05 – 1,6 0,3 – 2,9	≤ 5000				
I-1	24,2	SW	0,8	5,2	9765	Prednisolon	10	17	63
I-2	28,4	SW	1,1	0,6	1289	Prednisolon	7,5	15	25
I-3	35,2	SV	0	0,6	0	Dexamethason	0,25	10	0
I-4	26,7	SW	2,3	68,3	16757	Dexamethason	0,25	9	26
I-5	29,2	SW	1,4	6,1	23897	Prednisolon	7,5	16	40
I-6	28,1	SV	1,4	10,2	1185	Prednisolon	7,5	15	0
I-7	41,6	SV	5,9	58,6	16610	Hydrocortison	25	12	0
I-8	46,3	SW	0	3,1		gemischt	Pred 5 Dex 0,25	15	26
I-9	40,8	SW	0	0,8	982	Prednisolon	7,5	15	63
I-10	37,0	SW	1,7	5,1	12759	Hydrocortison	40	18	44
I-11	49,9	SV	10,6	51,7	7155	Hydrocortison	35	20	0
I-12	25,2	SV	0,5	5,2	3515	Hydrocortison	7,5	4	0
I-13	26,2	SW	0,4	0,6		gemischt	HC 10 Dex 0,25	15	54
I-14	22,6	SW	0,5	0,6	1372	Prednisolon	7,5	16	27
I-15	27,9	SV	0,3	1,1	587	Prednisolon	10	18	0
I-16	38,4	SW	0	2,3	613	Hydrocortison	40	21	77
I-17	40,7	SW	7,1	97,3	11182	Dexamethason	0,375	12	22
I-18	33,3	SV	10	272		Prednisolon	7,5	14	0
I-19	42,7	SV	1,6	37		Hydrocortison	20	10	0
I-20	43,3	SV	1,5	56		Hydrocortison	25	13	0
I-21	20,0	SW	0,3	3	7232	Hydrocortison	45	27	74
I-22	28,2	SW	0,7	1,7	2954	Hydrocortison	30	16	41
I-23	22,0	SW	6,1	99,1	0	Dexamethason	0,5	20	58
I-24	21,6	SV	4,3	54,9	4885	Prednisolon	10	20	0
I-25	20,1	SW	1,1	3,5	3964	Hydrocortison	22,5	13	28
I-26	23,8	SW	4,7	66,6	8776	Prednisolon	12,5	26	65
I-27	26,7	SW	0,3	1	2300	Prednisolon	12,5	26	52
I-28	22,8	SV	3,1	36,8		Prednisolon	7,5	18	0
I-29	31,0	SW	3,3	25,3	3585	Hydrocortison	40	19	96

I-30	49,1	SW	3,4	16,4	10154	Hydrocortison	30	18	59
I-31	22,1	SW	1,3	48,6	8582	Prednisolon	7,5	19	46
I-32	43,0	SW	16,3	321		Hydrocortison	35	18	50
I-33	28,0	SW	0,6	1,4	1700	Prednisolon	7,5	17	28
I-35	25,0	SW	2,6	14	9751	Hydrocortison	40	19	48
I-36	36,3	SW	0,4	1,3	966	Hydrocortison	30	13	21
I-37	21,1	SW	0,7	2,9	3820	Hydrocortison	35	19	42
I-38	36,8	SW	6,3	45,8		Prednisolon	12,5	28	28
I-39	27,3	SW		1,8	1539	Prednisolon	7,5	15	64
I-40	53,1	SW	6,5	139		Hydrocortison	30	15	24
II-1	31,6	SW	0	1,2	2392	gemischt	HC 10 Dex 0,25	14	50
II-2	25,7	SW	0	0,3		Prednisolon	7,5	17	29
II-3	21,0	SW	2,4	44,4	51244	Prednisolon	6,25	13	51
II-4	26,0	SV	0,4	3,6	8217	Prednisolon	7,5	14	0
II-5	39,0	SV	0,4	3,8	65891	Hydrocortison	30	17	0
II-6	19,8	SW	6,6	150,5	10148	Hydrocortison	7,5	5	30
II-7	41,0	SW	0	2,9	1890	Hydrocortison	25	14	43
II-8	29,2	SV	0	0,4	1805	gemischt	HC 10 Dex 0,5	28	0
II-9	24,1	SV	0	0,8	386	Prednisolon	7,5	18	0
II-10	41,6	SW	0	0,2	1052	Hydrocortison	22,5	13	14
II-11	62,0	SV	5,8	85,5	12199	Dexamethason	0,25	10	0
II-12	32,7	SW	1,1	0,6	502	Prednisolon	5,75	16	52
II-13	38,1	SW	0	1,4	9903	Hydrocortison	20	11	57
II-14	41,3	SW	0,8	3,5	5036	Hydrocortison	25	17	66
II-15	27,7	SW	10	114	1847	Hydrocortison	10	6	60
II-16	19,6	SV	10	44,3	46948	kein	0	0	0
II-17	43,4	SW	0,6	2,8	4867	Hydrocortison	30	17	29
II-18	59,1	SW	0,8	0,3	0	Hydrocortison	17,5	11	65
II-19	24,5	SW	0	0	5242	Hydrocortison	25	14	14
II-20	24,4	SW	3,5	32,4	7679	Prednisolon	6	13	55
II-21	45,4	SW	0	1,3	0	Prednisolon	6,25	14	43
II-22	24,1	SW	2,6	84,3	8818	Dexamethason	0,25	9	20
II-23	33,8	SW	0	0,3	1707	Prednisolon	3,75	10	32
II-24	27,1	SV	0	0,6		Hydrocortison	10	7	0

II-25	50,6	SV	0	5,9	12120	Prednisolon	5	12	0
II-26	21,2	SW	0,3	0,4	0	Prednisolon	6,25	18	36
II-27	28,8	SW	2,8	53,8	521	gemischt		14	49
II-28	29,1	SV	0,7	1,8	13836	Prednisolon	7	15	0
II-29	37,7	SW	1,2	2,8	1476	Prednisolon	7,5	16	52
II-30	47,8	SW	0	0,7		Hydrocortison	20	12	46
II-31	18,6	SV	10	62,2	6189	Prednisolon	12,5	29	0
II-32	27,6	SV	0	0,4	0	Prednisolon	7,5	20	0
II-33	30,5	SW	0	0,2	206	Prednisolon	10	26	64
II-34	45,6	SW	0,6	2,3	1380	Dexamethason	1,5	71	102
II-35	24,6	SW	0,4	0,2	2028	Hydrocortison	25	15	29
II-36	28,1	SW	1,6	0,5	15455	Prednisolon	10	19	47
II-37	29,6	SW		14,1	29337	Hydrocortison	35	22	62
II-38	31,3	SW	0,6	1,4	529	Dexamethason	0,5	19	54
II-39	54,6	SV	11,8	90,7	35360	kein	0	0	0
II-40	57,6	SV	0,5	4,7	4821	Prednisolon	5	12	0
II-41	36,7	SV	0,8	9,4		Prednisolon	5	11	0
II-42	35,7	SV	4	28,8		Prednisolon	3,75	8	0
II-43	22,1	SW	2,2	102,2		Hydrocortison	17,5	9	24
II-44	36,4	SV	2,9	3,8		Hydrocortison	40	24	0
II-45	39,2	SW	7,4	44	51906	Prednisolon	7,5	16	26
II-46	21,8	SW	1,3	6,7		Prednisolon	7,5	14	24
II-47	34,8	SV	1	12	3534	Hydrocortison	30	17	0
II-48	20,4	SW	2,5	31,3	17285	Hydrocortison	35	19	109
II-49	22,4	SW	1,3	3,9	1367	Prednisolon	5	14	68
II-50	53,6	SW	0,1	0,6	637	Prednisolon	7,5	15	25
II-51	24,0	SV	0,8	4,5	3784	Prednisolon	6,25	17	0

Tabelle 4: Übersicht über die Ergebnisse laborchemischer Tests und die Therapie der Patienten

HC: Hydrokortison; Dex: Dexamethason

Mediane und Standardabweichungen der laborchemischen Tests sind in Tabelle 5 für die komplette Population, sowie für Frauen und Männer getrennt dargestellt.

		N	gesamt	N	Frauen	N	Männer
Alter	Jahre	90	29,2 ± 10,5	51	30,5 ± 11,3	39	28,2 ± 9,3
Na ⁺	mmol/l	90	138 ± 2	51	138 ± 2,3	39	138 ± 2
K ⁺	mmol/l	90	4,1 ± 0,4	51	4,0 ± 0,3	39	4,1 ± 0,4
17-OH-Progesteron	ng/ml	90	3,7 ± 53,3	51	3,5 ± 35,6	39	6,1 ± 69,3
Androstendion	ng/ml	88	0,9 ± 3,3	50	0,8 ± 3,0	37	1,4 ± 3,6
Pregnantriol im 24-h-Urin	µg/d	73	3784 ± 13060	43	3784 ± 16112	30	3703 ± 5916
Reninaktivität	µU/ml	90	46,1 ± 143,6	51	37,2 ± 182,1	39	65,1 ± 67,1
Aldosteron	pg/ml	29	119,0 ± 71,8	17	105,0 ± 77,5	12	122,5 ± 65,6
ACTH	pg/ml	87	11 ± 148	50	8,5 ± 42,0	37	18,0 ± 217,2
DHEAS	µg/ml	88	0,18 ± 0,49	49	0,00 ± 0,51	39	0,33 ± 0,44
Testosteron gesamt	ng/ml	90	62 ± 185	51	22,1 ± 60,9	39	319,5 ± 148,0
Testosteron frei	ng/ml	90	1,1 ± 4,7	51	0,1 ± 1,5	39	7,1 ± 4,4
Testosteron bioverfügbar	ng/ml	90	25,5 ± 110,8	51	3,6 ± 35,5	39	166,2 ± 102,8
GC-Äquivalenzdosis	mg/m ²	90	15 ± 8	51	14 ± 10	39	16 ± 4,9
Fludrokortison	µg/m ²	61	464 ± 207	33	466 ± 221	28	454 ± 195

Tabelle 5: Mediane und Standardabweichungen der laborchemischen Tests

3.3 Kontrollkollektiv

Tabelle 6 gibt einen Überblick über Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe und BMI des zu den Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht und BMI gematchten Kontrollkollektivs. Der Altersmedian betrug hier 29,9 Jahre mit einer Range von 19,4 bis 60,3 Jahren. Die mittlere Größe betrug 1,73 m, das mittlere Gewicht 78,2 kg und der Median des BMI lag bei 24,5 kg/m². Die Probanden stammten zum Großteil aus München und der näheren Umgebung.

ID	Alter	Geschlecht	Gewicht kg	Größe M	BMI kg/m ²
I-1	23,4	m	123,4	1,74	40,8
I-2	26,7	m	81,9	1,83	24,5
I-3	35,6	m	77,2	1,8	23,8
I-4	25,7	m	99	1,75	32,3
I-5	30,7	m	90,1	1,84	26,6
I-6	29,6	m	80	1,79	25
I-7	40,6	m	75,4	1,7	26,1
I-8	45,0	m	90,8	1,76	29,3
I-9	36,7	m	110	1,85	32,1
I-10	39,6	m	86,1	1,88	24,4
I-11	48,1	m	88,1	1,83	26,3
I-12	25,1	m	74,2	1,87	21,2
I-13	25,1	m	69,1	1,82	20,9
I-14	24,2	m	81,8	1,83	24,4
I-15	27,7	m	79,1	1,68	28
I-16	42,2	m	94,2	1,82	28,4
I-17	38,5	m	97,8	1,7	33,8
I-18	30,7	m	86,7	1,82	26,2
I-19	50,0	m	106	1,74	35
I-20	39,8	m	75	1,83	22,4
I-21	23,9	m	82,7	1,89	23,2
I-22	28,9	m	79,9	1,92	21,7
I-23	22,9	m	65,6	1,74	21,7
I-24	22,6	m	78,4	1,75	25,6
I-25	19,8	m	87,2	1,86	25,2

I-26	21,3	m	93,4	1,84	27,6
I-27	25,0	m	97	1,85	28,3
I-28	30,3	m	75	1,92	20,3
I-29	33,2	m	98,7	1,87	28,2
I-30	45,6	m	63	1,73	21
I-31	21,9	m	63,8	1,73	21,3
I-32	53,7	m	98,2	1,87	28,1
I-33	33,4	m	78,2	1,8	24,1
I-35	27,8	m	92,3	1,83	27,6
I-36	35,3	m	103	1,8	31,8
I-37	24,2	m	58,8	1,76	19
I-38	33,3	m	58	1,7	20,1
I-39	22,1	m	90	1,92	24,4
I-40	58,9	m	90	1,74	29,7
II-1	29,9	w	66,9	1,66	24,3
II-2	26,4	w	88,8	1,79	27,7
II-3	37,1	w	80	1,54	33,7
II-4	40,8	w	98	1,6	37,8
II-5	45,8	w	79	1,67	28,3
II-6	22,5	w	66,9	1,7	23,1
II-7	40,9	w	71,1	1,68	25,2
II-8	28,6	w	79,1	1,75	25,8
II-9	27,3	w	68,6	1,71	23,5
II-10	42,3	w	67,1	1,74	22,2
II-11	50,5	w	100	1,71	34,2
II-12	30,6	w	60,1	1,7	20,8
II-13	38,9	w	59,2	1,6	23,1
II-14	43,1	w	64,5	1,67	23,1
II-15	29,1	w	67,2	1,69	23,5
II-16	21,6	w	75,8	1,75	24,8
II-17	46,9	w	84,3	1,81	25,7
II-18	56,7	w	66,7	1,65	24,5
II-19	24,2	w	67	1,68	23,7
II-20	25,1	w	62	1,72	21

II-21	48,8	w	54	1,57	21,9
II-22	21,4	w	79,2	1,7	27,4
II-23	32,4	w	55,5	1,65	20,4
II-24	24,6	w	59,7	1,64	22,2
II-25	51,3	w	86,3	1,57	35
II-26	21,5	w	56	1,79	17,5
II-27	27,2	w	87,9	1,65	32,3
II-28	25,2	w	83,5	1,79	26,1
II-29	44,6	w	106	1,8	32,7
II-30	51,2	w	93,9	1,61	36,2
II-31	23,0	w	65,5	1,72	22,1
II-32	25,0	w	68,3	1,69	23,9
II-34	44,1	w	94,4	1,63	35,5
II-35	25,4	w	71	1,73	23,7
II-36	29,0	w	139	1,73	47
II-37	23,2	w	54,5	1,67	19,5
II-38	29,3	w	72,7	1,69	25,5
II-39	48,5	w	64,5	1,73	21,6
II-40	60,3	w	54,7	1,57	22,2
II-41	34,9	w	53,6	1,6	20,9
II-42	29,3	w	56,5	1,66	20,5
II-43	25,9	w	103,3	1,7	35,7
II-44	34,1	w	65,8	1,68	23,3
II-45	36,6	w	117,5	1,73	39,3
II-46	23,3	w	73	1,65	26,8
II-47	41,7	w	61	1,61	23,1
II-48	19,4	w	58,2	1,7	20,1
II-49	23,8	w	53,8	1,67	19,3
II-50	48,4	w	95	1,6	37,1
II-51	22,2	w	55,2	1,66	20
Median	29,9		78,2	1,73	24,5
Range	19,9 – 60,3		53,6 - 139	1,54 – 1,92	17,5 – 48,8

Tabelle 6: Kontrollkollektiv

3.4 Intima-Media-Dicke

Bei 73 der 90 Patienten (81 %) lag eine verwertbare Messung der Intima-Media-Dicke vor. Bei den fehlenden 17 Patienten war entweder keine Untersuchung durchgeführt worden oder die durchgeführte Untersuchung erfüllte nicht die Kriterien einer nachträglichen computergestützten Auswertung. Somit konnten bei 31 Männern und 42 Frauen Messungen zur statistischen Auswertung genutzt werden. Dazu wurden 31 männliche und 42 weibliche Probanden in der Kontrollgruppe gematcht. Die weiblichen Patienten wiesen einen mittleren Wert für die Intima-Media-Dicke aus rechter und linker A. carotis com. von insgesamt 0,603 mm (rechts 0,606 mm; links 0,592 mm) auf. Die männlichen Patienten zeigten insgesamt eine IMT von 0,613 mm und rechts ein Intima-Media-Dicke von 0,599 mm und links 0,633 mm. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Es sind die Mediane und Standardabweichung angegeben. Im Vergleich der beiden Gruppen konnten wir hinsichtlich der Intima-Media-Dicke keinen signifikanten Unterschied zwischen AGS-Patienten und Probanden ermitteln. Weder für die durchschnittliche IMT noch die maximale IMT konnte ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

	Männer		p	Frauen		P
	P (n=31)	C (n=31)	P vs. C	P (n=42)	C (n=42)	P vs. C
Alter	28,4 ± 9,3	30,7 ± 8,9	0,709	32,2 ± 11,4	30,7 ± 10,9	0,741
Größe	1,71 ± 0,07	1,82 ± 0,07	< 0,001*	1,60 ± 0,07	1,68 ± 0,07	< 0,001*
Gewicht	78,5 ± 14,0	81,8 ± 13,1	0,107	67,3 ± 13,3	67,2 ± 18,3	0,390
BMI	25,8 ± 4,6	25,6 ± 4,5	0,569	27,3 ± 5,5	24,0 ± 6,3	0,130
IMT_{CCR}	0,599 ± 0,089	0,638 ± 0,093	0,121	0,606 ± 0,072	0,599 ± 0,086	0,442
IMT_{CCL}	0,633 ± 0,081	0,619 ± 0,105	0,816	0,592 ± 0,107	0,607 ± 0,070	0,816
IMT_{CCR} max	0,767 ± 0,148	0,780 ± 0,123	0,522	0,781 ± 0,090	0,734 ± 0,137	0,321
IMT_{CCL} max	0,813 ± 0,145	0,765 ± 0,149	0,260	0,769 ± 0,145	0,752 ± 0,125	0,248

Tabelle 7: Vergleich zwischen Patienten und Kontrollen

Des Weiteren führten wir Korrelationsanalysen zwischen Intima-Media-Dicke, AGS-Form, Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI, Blutdruckwerten, Therapieform, Glukokortikoid-Dosisäquivalent und Fludrokortisondosis, sowie den Ergebnissen der laborchemischen Analysen durch. Positive Korrelationen ergaben sich zwischen der mittleren Intima-Media-Dicke der Arteria carotis com. auf der rechten bzw. linken Seite, dem Alter ($r = 0,619$ bzw. $r = 0,625$; $p < 0,001$), dem BMI ($r = 0,290$; $p = 0,013$ bzw. $r = 0,228$; $p = 0,053$), den über die Tagesperiode gemittelten systolischen Blutdruckwerten ($r = 0,334$; $p = 0,014$ bzw. $r = 0,301$; $p =$

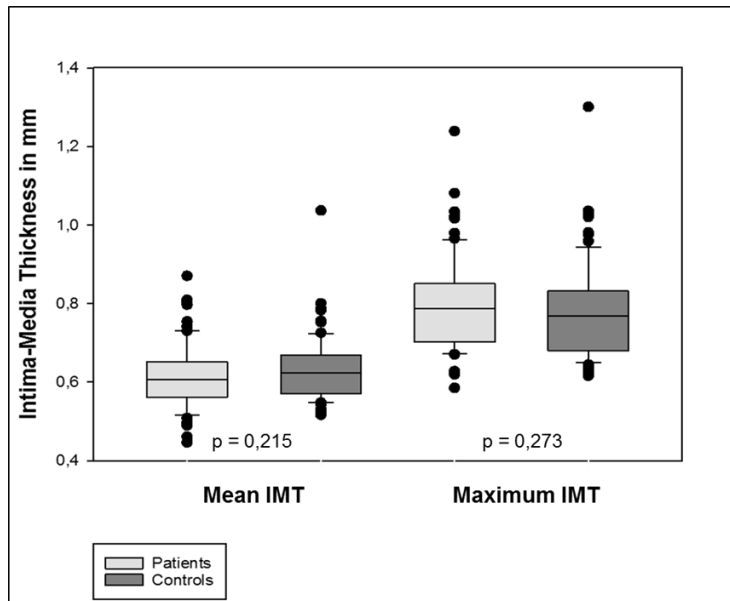


Abbildung 7: Unterschiede der mittleren und der maximalen IMT zwischen Patienten und Kontrolle

=0,029) nachgewiesen werden. Für die mittlere Intima-Media-Dicke der CCL konnte außerdem eine positive Korrelation mit der Nachtabenkung des Blutdrucks ($r = 0,337$; $p = 0,013$) hergestellt werden. Eine negative Korrelation konnte auch hier zur mittleren Herzfrequenz ($r = -0,384$; $p = 0,005$) gezeigt werden.

Zur AGS-Form und der Therapie der Patienten konnte hingegen keine signifikante Korrelation hergestellt werden.

Correlation of IMT and ACTH

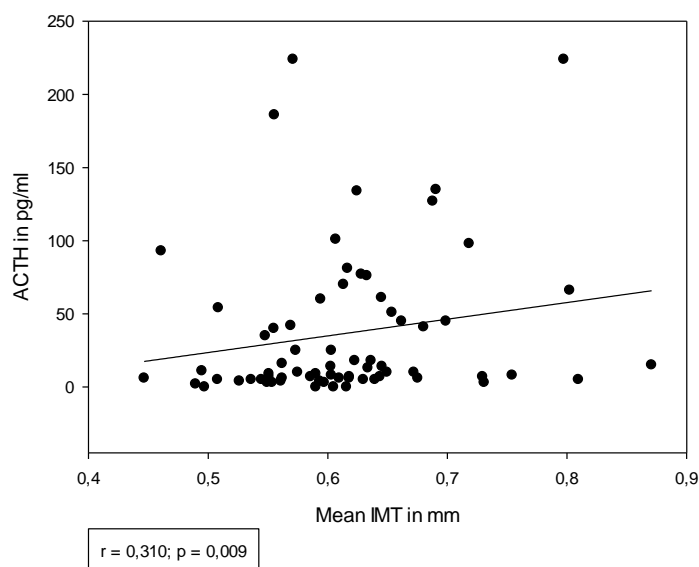


Abbildung 8: Positive Korrelation zwischen ACTH im Serum und der Intima-Media Dicke

0,027), der morgendlichen ACTH-Konzentration im Serum ($r = 0,309$; $p = 0,009$ bzw. $r = 0,276$; $p = 0,021$), sowie den maximalen Intima-Media-Dicken von CCR ($r = 0,880$ bzw. $r = 0,672$; $p < 0,001$) und CCL ($r = 0,689$ bzw. $r = 0,878$; $p < 0,001$). Eine negative Korrelation konnte für die mittlere Intima-Media-Dicke der CCR und der mittleren über die Nacht gemessenen Herzfrequenz ($r = -0,301$; p

Ein Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung ist für die Intima-Media-Dicke nicht ohne weiteres möglich. Die Ergebnisse sind stark abhängig vom Untersucher, dem Patientenkollektiv und der Messmethode. Dennoch sollen hier einige Daten aus populationsbasierten Messungen als Richtwert kurz aufgeführt werden. Touboul et al. führten in ihrer 2008 veröffentlichten Studie Intima-Media-Dicken-Messungen bei Probanden ohne konventionelle Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen durch. In der Gruppe der 30- bis 39-Jährigen untersuchten sie 69 Männer und 78 Frauen. Dabei ergab sich eine mittlere IMT von 0,580 cm für die Männer und 0,563 cm bei den Frauen (68).

3.5 Analyse der Körperzusammensetzung

3.5.1 Vergleich zur Allgemeinbevölkerung

Die Analyse von Größe, Gewicht und Körperzusammensetzung ergab in der Patientengruppe einen Median für den BMI von 26,6 kg/m² und einer Range von 18 bis 41,7 kg/m². Damit war die Mehrzahl der Patienten in den Bereich der Übergewichtigen einzuteilen. Im Vergleich dazu betrug der durchschnittliche BMI der deutschen Bevölkerung 2013 25,9 kg/m² (69). Eine Übersicht über die Verteilung in die einzelnen BMI-Klassen gibt Abbildung 9 wieder. Bei den Patienten zeigten 54 von 90 (60 %) einen BMI > 25 kg/m². 24 (26,7 %) mussten sogar in die Gruppe der Adipösen eingeteilt werden. Damit zeigt sich in der Gruppe der AGS-Patienten im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung ein deutlich niedrigerer Anteil an Normalgewichtigen. Dieser Unterschied lässt sich vor allem durch den deutlich höheren Anteil an Adipösen begründen. So findet sich in der Kohorte der AGS-Patienten ein Anteil mit einem BMI von 30 oder darüber von 26,7 %, wohingegen dieser Anteil in der deutschen Bevölkerung nur bei 15,7 % liegt. Der Mittelwert des BMI unterscheidet sich deutlich von dem der deutschen Allgemeinbevölkerung (p vs. c = 26,6 kg/m² vs. 25,9 kg/m²). Dieser Unterschied wird noch deutlicher, wenn man bedenkt, dass das durchschnittliche Alter der Patienten bei 29,2 Jahren liegt, das der deutschen Bevölkerung hingegen bei 44,3 Jahren (70). Vergleicht man den BMI der Patienten mit der Gruppe der 25- bis 30-jährigen innerhalb der deutschen Allgemeinbevölkerung, so ergibt sich ein weitaus größerer Unterschied (69).

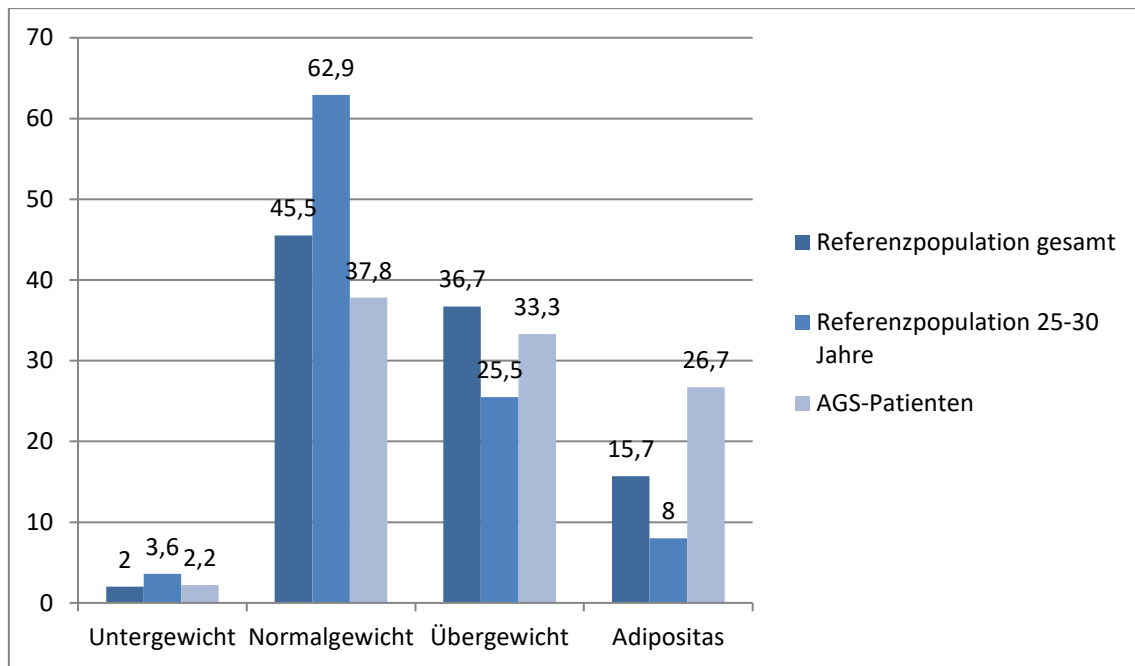


Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der Patientenkohorte in Gewichtskategorien anhand des BMI im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung

3.5.2 Vergleich mit einer Alters-, Geschlechts- und BMI-gematchten Kontrollgruppe

Im Vergleich zur eigenen Kontrollgruppe ergaben sich deutliche Unterschiede bezüglich der Körperzusammensetzung. Für die Patienten konnte eine kleinere Körpergröße, ein niedrigeres Verhältnis von ECM (Extracelluläre Masse) zu BCM (Body Cell Mass, also der Masse an stoffwechselaktiven Zellen) sowie ein höheres Verhältnis von Fettmasse zu fettfreier Masse (Magermasse) nachgewiesen werden (s. Tabelle 8). Auch der absolute Körperfettanteil war bei den Patienten höher als in der Kontrollgruppe, was statistisch jedoch nicht signifikant war. Da die Körperzusammensetzung besonders geschlechtsspezifische Unterschiede zeigt, wurde eine eingehendere Betrachtung getrennt nach Geschlechtern vorgenommen.

		P (n = 87)	C (n = 87)	P P vs. C
Größe	m	1,64 ± 0,10	1,73 ± 0,09	< 0,001*
Gewicht	kg	69,1 ± 14,9	78,2 ± 18,1	0,042*
BMI	kg/m ²	26,5 ± 5,2	24,5 ± 6,0	0,109
Körperfettanteil in %	%	30,8 ± 8,5	28,0 ± 9,3	0,058
ECM/BCM		0,83 ± 0,12	0,89 ± 0,12	0,007*
%-Zellanteil	%	54,6 ± 3,6	52,8 ± 3,3	0,008*
Fettmasse/Magermasse		0,53 ± 0,25	0,38 ± 0,20	< 0,001*

Tabelle 8: Vergleich der Körperzusammensetzung zwischen Patienten und Kontrollen

Des Weiteren versuchten wir Zusammenhänge zwischen den anthropometrischen Daten, der AGS-Form, der Therapieform, sowie der Einstellung der Patienten herzustellen. Für den BMI ergaben sich signifikante Korrelationen mit dem Alter ($r = 0,298$; $p = 0,004$), dem Körperfett-Anteil ($r = 0,895$; $p < 0,001$), dem Verhältnis von Fettmasse zur Magermasse ($r = 0,477$; $p < 0,001$), dem Pregnantriol im 24-Stunden-Sammelurin ($r = 0,300$; $p = 0,010$), sowie eine negative Korrelation zum Glukokortikoid-Dosisäquivalent ($r = -0,212$; $p = 0,045$). Der Körperfettanteil korrelierte negativ mit dem gesamten, freien und bioverfügbaren Testosteron ($r = -0,446$; $p < 0,001$), mit dem Glukokortikoid-Dosisäquivalent ($r = -0,242$; $p = 0,024$), sowie der Magermasse ($r = -0,224$; $p = 0,037$). Der Zellanteil in % korrelierte positiv mit dem 17-Hydroxyprogesteronspiegel ($r = 0,228$; $p = 0,034$), dem ACTH-Spiegel ($r = 0,229$; $p = 0,036$), dem gesamten, freien und bioverfügbaren Testosteron ($r = 0,320$; $p = 0,002$), der BCM ($r = 0,555$; $p < 0,001$) und der Magermasse ($r = 0,324$; $p = 0,002$). Zusammenhänge zwischen AGS-Form und Therapieform konnten jedoch nicht gezeigt werden.

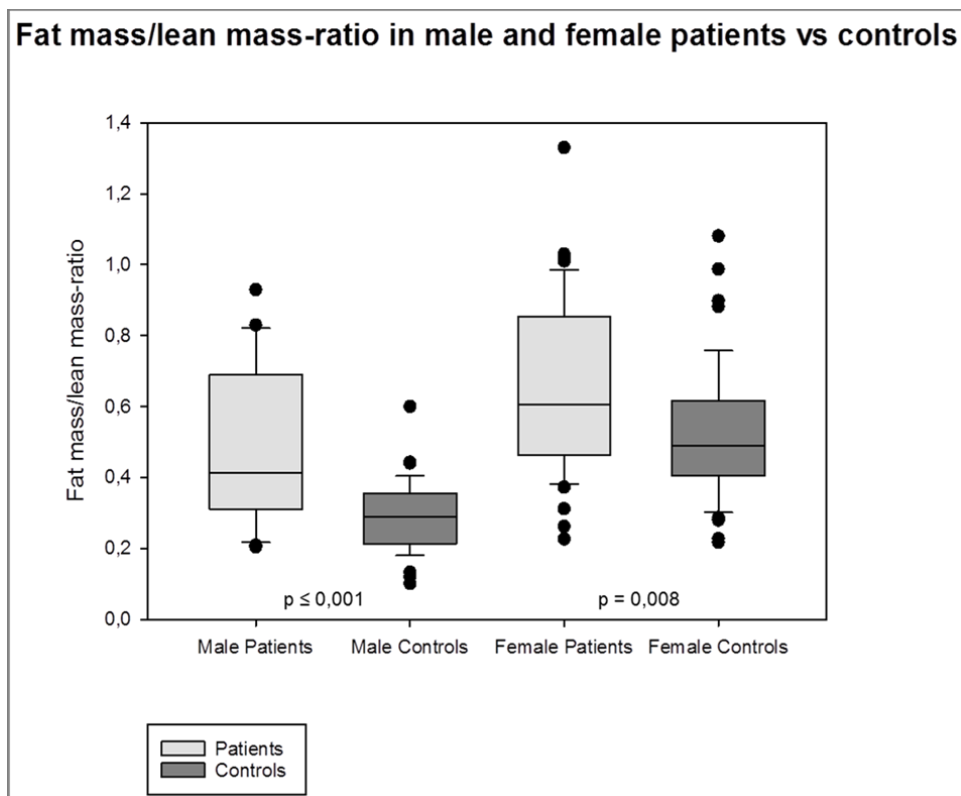


Abbildung 10: Unterschiede im Verhältnis der Fettmasse zur Magermasse im Vergleich zwischen Patienten und Kontrollen

3.5.2.1 Frauen

Auch bei den Frauen zeigten sich Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Die Patientinnen waren signifikant kleiner, hatten einen niedrigeren Anteil an Extrazellulärer Masse im Verhältnis zur BCM und ein deutlich erhöhtes Verhältnis von Fett- zu Magermasse als die Kontrollgruppe. Es zeigte sich jedoch auch ein höherer prozentualer Zellanteil (s. Tabelle 9). Außerdem konnte auch bei den Frauen eine positive Korrelation von BMI und Körperfettanteil mit der Einstellungsgüte der Patientinnen gemessen an der Pregnantriolmenge im 24-Stunden-Sammelurin ($r = 0,448$; $p = 0,002$ bzw. $r = 0,329$; $p = 0,036$) nachgewiesen werden. Eine positive Korrelation konnte auch zwischen BMI, 17-Hydroxyprogesteron ($r = 0,346$; $p = 0,013$) und Reninaktivität ($r = 0,344$; $p = 0,013$) hergestellt werden. Das Verhältnis von Fettmasse zu Magermasse korrelierte positiv mit dem Androstendion ($r = 0,309$; $p = 0,032$), sowie dem 17-Hydroxyprogesteron ($r = 0,399$; $p = 0,005$) im Serum.

		P (n = 49)	C (n = 49)	P P vs. C
Größe	m	1,60 ± 0,07	1,68 ± 0,06	< 0,001*
Gewicht	kg	67,0 ± 14,0	68,3 ± 20,1	0,319
BMI	kg/m ²	27,3 ± 5,5	23,9 ± 7,0	0,141
Körperfett	%	34,4 ± 7,6	32,9 ± 8,1	0,424
ECM/BCM		0,86 ± 0,12	0,99 ± 0,01	< 0,001*
%-Zellanteil	%	53,8 ± 3,3	50,8 ± 2,5	< 0,001*
Fettmasse/Magermasse		0,61 ± 0,24	0,49 ± 0,19	0,008*

Tabelle 9: Vergleich der Körperzusammensetzung bei weiblichen Patienten und Kontrollen

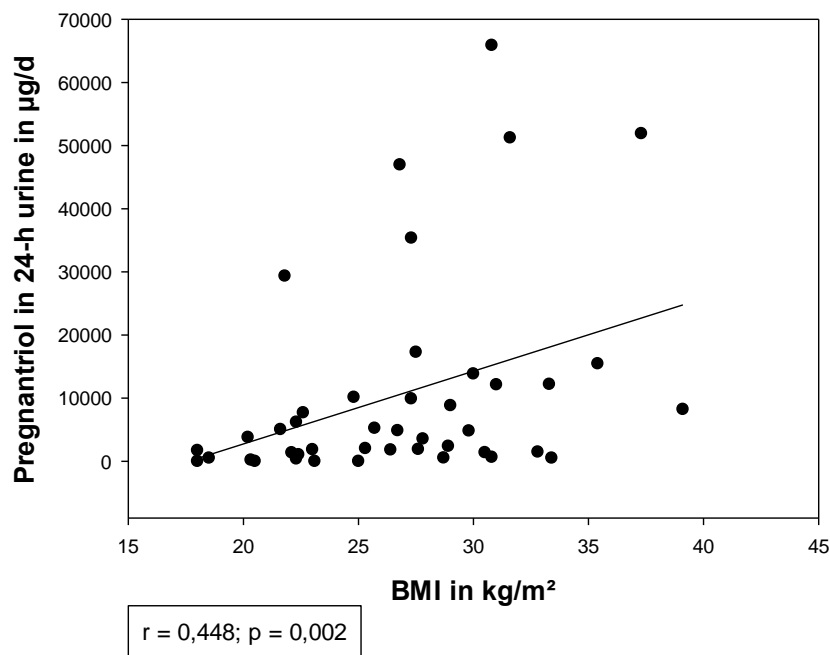


Abbildung 11: Positive Korrelation zwischen Pregnantriol und dem BMI bei weiblichen Patienten

3.5.2.2 Männer

Bei den Männern ergaben sich noch deutlichere Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen. Auch die männlichen Patienten waren signifikant kleiner als die Kontrollen. Bei ihnen zeigten sich außerdem ein erhöhter Körperfettanteil, sowie ein deutlich höheres Verhältnis von Fett- und Magermasse.

Eine statistisch signifikante Korrelation zur Einstellungsgüte sowie zur Therapieform oder dem Glukokortikoid-Dosisäquivalent konnte bei den Männern nicht hergestellt werden.

		P (n = 38)	C (n = 38)	P P vs. C
Größe	m	1,72 ± 0,07	1,82 ± 0,07	< 0,001*
Gewicht	kg	78,4 ± 14,4	82,3 ± 13,9	0,06
BMI	kg/m²	25,9 ± 4,7	25,4 ± 4,4	0,516
Körperfett	%	25,6 ± 7,0	22,1 ± 6,1	0,011*
ECM/BCM	Kg	0,78 ± 0,11	0,79 ± 0,07	0,519
Zellanteil	%	56,2 ± 3,4	56,3 ± 2,1	0,60
Fettmasse/Magermasse		0,41 ± 0,22	0,29 ± 0,10	< 0,001*

Tabelle 10: Vergleich der Körperzusammensetzung zwischen männlichen Patienten und Kontrollen

3.6 Ergebnisse der 24-Stunden-Blutdruckmessung

Insgesamt konnte bei 59 Patienten eine ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung erfolgen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengefasst. Die über 24 Stunden gemittelten Werte ergaben einen Median von 120/74 mmHg und eine mittlere Herzfrequenz von 79/Min. Während der Tagesperiode (6.00 - 21.59 Uhr) lag der Median bei 124/76 mmHg und die Herzfrequenz bei 81/Min., in der Nacht (22.00 – 5.59 Uhr) senkte sich dieser Wert durchschnittlich auf 110/64 mmHg ab, wobei die Herzfrequenz bei 69/Min. lag. Nur vier der 59 Patienten wiesen Blutdruckwerte außerhalb des Normbereichs auf. Viel auffälliger war jedoch die Nachtabenkung des Blutdrucks. Dieser musste bei zahlreichen Patienten als pathologisch eingestuft werden. Bei 32 der 59 Patienten lag eine gestörte, bei 10 dieser 32 Patienten eine aufgehobene Nachtabenkung (non-dipper) und bei einem Patienten sogar eine Inversion der Nachtabenkung (inverted dipper) vor.

			P N = 59
Alter	Jahre	Median STD	30,5 ± 10,9
RR gesamt systolisch	mmHg	Median STD	120 ± 9,2
RR gesamt diastolisch	mmHg	Median STD	74 ± 6,5
Herzfrequenz gesamt	1/Min.	Median STD	78,5 ± 9,2
RR Tag systolisch	mmHg	Median STD	124 ± 9,6
RR Tag diastolisch	mmHg	Median STD	76 ± 6,9
Herzfrequenz Tag	1/Min.	Median STD	81 ± 9,5
RR Nacht systolisch	mmHg	Median STD	110 ± 10,4
RR Nacht diastolisch	mmHg	Median STD	64 ± 7,8
Herzfrequenz Nacht	1/Min.	Median STD	69 ± 11
Systolische Nachtabenkung	%	Median STD	9,8 ± 5,3
Diastolische Nachtabenkung	%	Median STD	15,7 ± 6,6
Gestörte Nachtabenkung		N Prozent	32 54 %
Aufgehobene Nachtabenkung		N Prozent	10 17 %

Tabelle 11: Ergebnisse der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung

Ein Zusammenhang des mittleren Blutdrucks und AGS-Form, Glukokortikoid- bzw. Mineralokortikoid-Tagesdosis, dem Zeitpunkt der Einnahme sowie der laborchemisch überprüften Einstellungsgüte konnte statistisch nicht nachgewiesen werden. Jedoch ergab sich eine positive Korrelation zwischen dem Alter und den diastolischen Blutdruckwerten ($r = 0,363$; $p = 0,005$), sowie eine negative Korrelation zwischen Glukokortikoid-Dosisäquivalent der auf die Körperoberfläche bezogenen Tagesdosierung und der nächtlichen Blutdruckabsenkung ($r = -0,262$; $p = 0,045$) (s. Abbildung 12). Eine hohe Glukokortikoiddosis konnte statistisch also mit einer gestörten nächtlichen Blutdruckabsenkung in Verbindung gebracht werden.

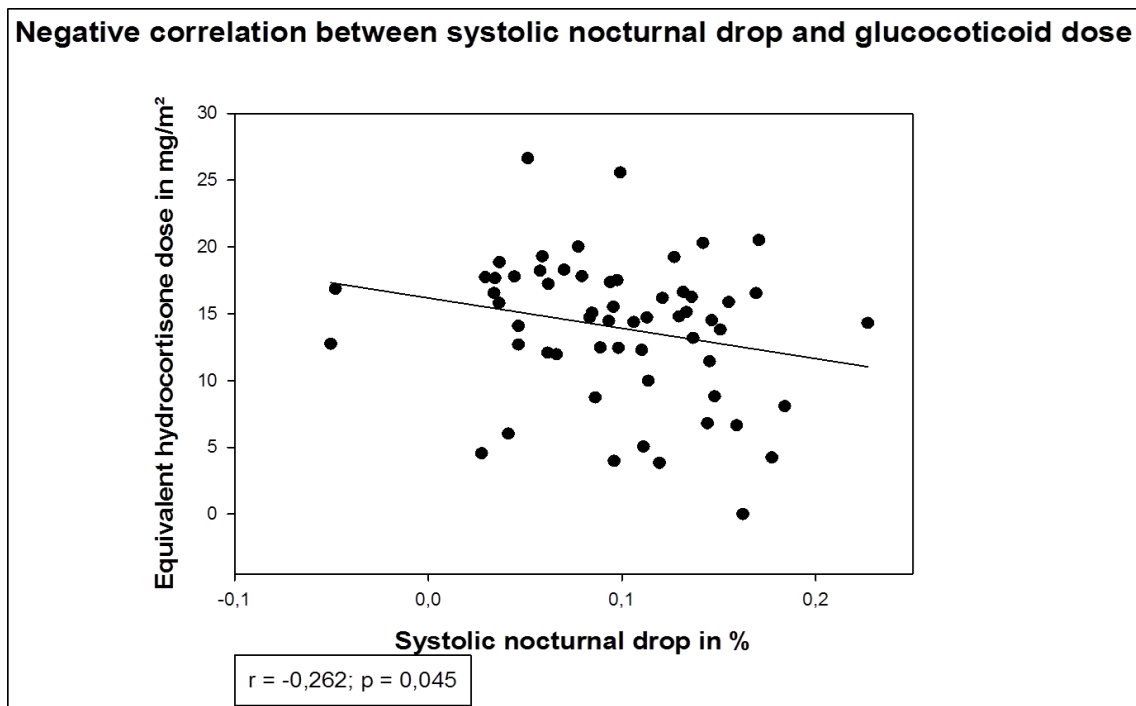


Abbildung 12: Negative Korrelation des systolischen nächtlichen Blutdruckabfalls und dem Hydrocortison-Dosisäquivalent

Kein Zusammenhang konnte jedoch für die Einnahme von Mineralokortikoid und der nächtlichen Blutdruckabsenkung hergestellt werden. Auch mit dem Zeitpunkt der Einnahme des Fludrokortisons (morgens vs. abends) konnte kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden.

4 Diskussion

Dem klassischen Adrenogenitalen Syndrom liegt ein absoluter Mangel an Glukokortikoiden als Ursache zugrunde. Daraus resultiert durch einen fehlenden negativen Feedback-Mechanismus auf Ebene der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und konsekutiver ACTH-Hypersekretion und Stimulation der Nebennierenrinde ein Androgenexzess, der zur typischen Virilisierung der betroffenen Patienten führt. Die Therapie besteht in der Gabe supraphysiologischer Dosen an Glukokortikoiden und bei der schwereren Salzverlust-Form auch an Mineralokortikoiden. Die therapeutische Einstellung bewegt sich auf einem schmalen Grat zwischen der körpereigenen Überproduktion an Androgenen und einer iatrogenen Steroid-Überdosierung. Beide Extreme können zu negativen Folgen für die Patienten führen und gehen mit spezifischen Komplikationen einher. Nach den zahlreichen Hinweisen auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Folgeerkrankungen bei erwachsenen AGS-Patienten in den letzten Jahren, untersuchten wir auch unsere Patienten-Kohorte auf ein gehäuftes und frühzeitiges Auftreten von Folgeerkrankungen. Das Ziel dieser Arbeit war es, Patienten mit klassischem Adrenogenitalen Syndrom auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zu untersuchen. Es sollten diejenigen Faktoren ermittelt werden, die dieses Risiko beeinflussen. Aufgrund des niedrigen Durchschnittsalters der Patienten konnte dies nur mithilfe von Surrogatparametern gelingen, die mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen einhergehen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sind Studien mit großen Fallzahlen rar und eindeutige Ergebnisse fehlen bis heute.

4.1 Einstellungsgüte

Die Kontrolle der medikamentösen Einstellung der Patienten mit laborchemischen Tests ist nach Übereinkunft internationaler Experten die aussagekräftigste Methode, um den Erfolg der Therapie und der verabreichte Dosierung zu überprüfen (30). Dennoch unterliegen auch die Hormonspiegel im Blut zirkadianen Schwankungen und sind vor allem von der Halbwertszeit der zugeführten Glukokortikoide abhängig. So kann es nach der morgendlichen Glukokortikoideinnahme zunächst zu einer Suppression der Androgenspiegel kommen, die sich im weiteren Verlauf jedoch relativiert und nach Absinken der Glukokortikoidspiegel zu einem erneuten exzessiven Anfall an Androgenen führt. Aus diesem Grund kann es auch bei einzelnen Patienten im Tagesverlauf sowohl zu Phasen der Über- als auch der Untertherapie kommen. Die Bestimmung der Hormonspiegel ist also starken Schwankungen ausgesetzt und der Zeitpunkt der Messung ist entscheidend für die weitere Therapieplanung. Die Bestimmung

des Pregnantriols im 24-Stunden-Sammelurin hat hier einen gewissen Vorteil, da diese Methode das Integral der ausgeschiedenen Menge an Pregnantriol über 24 Stunden wiedergibt.

Die Ergebnisse zeigen, dass auch unter Patienten, die regelmäßig in einem Zentrum mit hoher Expertise in der Behandlung des AGS betreut werden, nur 56 Prozent (gemessen anhand des 17-Hydroxyprogesteronspiegels im Serum) eine zufriedenstellende Therapieeinstellung aufweisen. Hier zeigt sich, wie schwierig es ist, die passende Steroiddosierung auszuloten und dass die derzeitige Form der Therapie zwar das Überleben der Patienten sichert, aber bei Weitem nicht in der Lage ist, die physiologische CRH- und ACTH-getriggerte Steroidproduktion nachzuahmen. Unter diesen Gesichtspunkten muss davon ausgegangen werden, dass sich der Großteil der Patienten konstant in Phasen einer Über- oder Untertherapie befindet oder permanent zwischen beiden Zuständen wechselt.

4.2 24-Stunden-Blutdruckmessung

Der arterielle Hypertonus gilt als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen. Glukokortikoide steigern durch ihre molekulare Wirkung auf Katecholamine und Angiotensin II die Kontraktilität des Herzens und damit auch den Blutdruck. Des Weiteren erhöhen sie durch ihre zusätzliche mineralokortikoide Wirkung die Rückresorption von Natrium im distalen Tubulus und damit die Wasserrückresorption (71,72). Die bisherige Datenlage zum Blutdruck bei AGS-Patienten ist sehr heterogen, valide Studien mit großen Fallzahlen gibt es wenige.

Da der Blutdruck starken tagesabhängigen Schwankungen unterworfen ist und einmalige Messungen von vielen Störfaktoren beeinflusst werden können, führten wir 24-Stunden-Blutdruckmessungen durch. Dadurch gehen wir von einem deutlich valideren Nachweis von veränderten Blutdruckwerten aus. Außerdem erlaubt die Methode eine getrennte Auswertung der Tages- und Nachtblutdruckwerte, so dass eine Aussage über die physiologische Nachtabenkung getroffen werden kann.

In dieser Studie konnten wir keine Erhöhung der mittleren Blutdruckwerte im gesamten Tagesverlauf nachweisen. Lediglich vier der 59 untersuchten Patienten wiesen gemittelte Blutdruckwerte auf, die oberhalb des Grenzbereichs lagen. Diese aber auch nur entweder für den systolischen oder den diastolischen Wert. Auffällig war jedoch ein hoher Anteil an Patienten mit einer gestörten Nachtabenkung des Blutdrucks. Mehr als die Hälfte der untersuchten Patienten (54 %) zeigten eine gestörte Nachtabenkung, darunter hatten 17 % sogar eine aufgehobene Nachtabenkung. Des Weiteren konnten wir eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Glukokortikoiddosisäquivalent der auf die Körperoberfläche

bezogenen Tagesdosis herstellen. Patienten mit hohen Glukokortikoidtagesdosen wiesen also eine niedrigere nächtliche Blutdruckabsenkung auf, als Patienten mit niedrigeren Glukokortikoidtagesdosen. Es lässt sich somit feststellen, dass bei insgesamt 54 % der AGS-Patienten eine gestörte Regulation des nächtlichen Blutdruckverhaltens vorliegt, die offenbar auf eine erhöhte Glukokortikoiddosis zurückzuführen ist.

In einigen publizierten Studien konnten erhöhte Blutdruckwerte bei erwachsenen AGS-Patienten nachgewiesen werden (22,28). Insbesondere gab es einige Studien die eine gestörte Nachtabenkung des Blutdrucks nachweisen konnten (22,43,45). Dies konnten wir im Rahmen unserer Untersuchung bestätigen, außerdem konnten wir eine negative Korrelation zwischen der eingenommenen Menge an Glukokortikoiden und der Höhe der nächtlichen Blutdruckabsenkung herstellen. Die fehlende nächtliche Absenkung des Blutdrucks ist als Risikofaktor für das spätere Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen beschrieben worden (73-75). Als Ursache für die nächtliche Hypertension müssen ein veränderter zirkadianer Rhythmus durch die Einnahme der Medikamente zu unphysiologischen Zeiten und die Gabe von Präparaten mit deutlich längerer Halbwertszeit als der des körpereigenen Kortisons und der damit einhergehenden Effekte auf den Blutdruck diskutiert werden (76). Außerdem muss auch an die mineralokortikoide Wirkung bestimmter Glukokortikoide und natürlich auch an eine abendliche Einnahme des Mineralokortikoids bei der Klärung der Ursache gedacht werden. Eine mineralokortikoide Wirkung konnte insbesondere für Hydrokortison, aber auch für Prednisolon nachgewiesen werden. In unserer Kohorte erhielt die Mehrzahl der Patienten mit einer aufgehobenen Nachtabenkung des Blutdrucks eine Therapie mit Hydrokortison oder Prednisolon, die sich aber hinsichtlich ihrer unerwünschten Wirkung auf die nächtliche Blutdruckabsenkung statistisch nicht unterschieden. Auch mit der AGS-Form und der Einnahme des Mineralokortikoids am Abend bei Patienten mit der Salzverlust-Form gab es keinen statistischen Zusammenhang. Hierbei besteht jedoch die Möglichkeit einer zu geringen Effektstärke aufgrund der zu kleinen untersuchten Kohorte. Möglicherweise würde sich in einer größeren Population ein signifikanter Zusammenhang zwischen der abendlichen Einnahme von Mineralokortikoiden und der nächtlichen Blutdruckabsenkung nachweisen lassen.

Merke et al. konnten in einer Studie aus dem Jahr 2000 anhand von Untersuchungen der adrenomedullären Hormone bei AGS-Patienten eine Hypofunktionalität auch des Nebennierenmarks im Vergleich zu gesunden Probanden feststellen (14). Die erniedrigten Spiegel an adrenomedullären Hormonen könnten eine gestörte Lipolyse und eine fehlende Hemmung der Insulinausschüttung zur Folge haben. Als Ursache der erniedrigten adrenergen Spiegel wird eine verminderte Glukokortikoid-Konzentration im Nebennierenmark diskutiert

(77). Die Erhöhung des Insulinspiegels mit konsekutiver Insulinresistenz kann mit dem Verlust der vasodilatierenden Effekte des Insulins einhergehen (76,78) und zu einer Tonuserhöhung der glatten Gefäßwandmuskulatur führen. Ein gehäuftes Auftreten einer Insulinresistenz konnte bei AGS-Patienten in mehreren Studien nachgewiesen werden (17,25,28). Wir haben bei unseren Patienten keine Tests zum Glukosestoffwechsel, zur Insulinresistenz oder eine Bestimmung der adrenomedullären Hormone durchgeführt, sodass wir diesen Aspekt bei unseren Patienten nicht klären können.

Allerdings ist durch die gestörte nächtliche Absenkung des Blutdrucks insgesamt von einem deutlich erhöhten Risiko für das spätere Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse auszugehen. Eine individuelle Abklärung der Ursache sollte dringend erfolgen und Maßnahmen zur Vermeidung der nächtlichen Hypertonie sollten eingeleitet werden. Hier ist insbesondere auf eine Verteilung der Glukokortikoid-Dosierung entsprechend dem zirkadianen Rhythmus mit der Einnahme des Hauptteils der Tagesration am Morgen zu achten. Auch wenn wir in unserer Studie keinen klaren Zusammenhang zwischen abendlicher Mineralokortikoid-Einnahme und nächtlicher Blutdruck-Absenkung belegen konnten, kann eine abendliche Einnahme von Mineralokortikoiden vermieden werden und die Gesamtdosierung morgens verabreicht werden.

4.3 Analyse der Körperzusammensetzung

Das Gewicht und die Körperzusammensetzung sind die bisher wohl am besten untersuchten Faktoren der kardiovaskulären und metabolischen Gesundheit bei AGS-Patienten. Ein großer Teil der bestehenden Studien konnte einen erhöhten Anteil an Übergewichtigen und einen erhöhten BMI und Körperfettanteil bei AGS-Patienten nachweisen (17,18,20-22,25,28,41,42). Die signifikant kleinere Körpergröße von Patienten mit AGS im Vergleich zu Kontrollen (18,21,25,28,41,42) konnte auch in unserer Kohorte gezeigt werden. Die Zunahme von BMI und Körperfettmasse bei den betroffenen Patienten scheint ihren Beginn bereits in der Kindheit zu haben (39) und mit dem Alter zu steigen (38). Als Ursache für das erhöhte Körpergewicht ist es naheliegend, von einer Glukokortikoid-Überdosierung wie es etwa beim Cushing-Syndrom mit stammbetonter Umverteilung der Körperfettmasse auftritt, auszugehen. Auf hormonaler Ebene scheint dabei auch bei AGS-Patienten Leptin eine wichtige Rolle zu spielen. In einigen Studien konnte bei AGS-Patienten ein erhöhter Leptin-Spiegel nachgewiesen werden (38,79). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Glukokortikoid-Dosis und Grad des Übergewichts konnte jedoch nur in wenigen Studien gezeigt werden. Des Weiteren muss auch der Androgenexzess selbst, der trotz hoher Glukokortikoid-Dosen schlecht kontrolliert sein kann, als Ursache in Erwägung gezogen

werden. Hier könnte auch der bei Patienten mit AGS erniedrigte Spiegel an adrenomedullären Hormonen und die damit einhergehende Insulinresistenz eine Rolle spielen (14,76,79). Die Produktion von Steroidhormonen und adrenomedullären Hormonen scheint auch durch die anatomische Nähe ihrer Produktionsorte in einem engen Zusammenhang zu stehen. So sind im Nebennierenmark Gesunder häufig einzelne Zellen oder Zellverbände von steroidproduzierenden Zellen zu finden. Beim AGS konnten erniedrigte Spiegel von Metanephrin und Epinephrin im Serum nachgewiesen werden, dafür jedoch erhöhte Werte von Insulin und Leptin (79). Als Ursache wird eine Beta-Rezeptor vermittelte Hemmung der Insulinsekretion durch Katecholamine verantwortlich gemacht. Insulin greift als anaboles Hormon in verschiedene Bereiche des Stoffwechsels ein. Es hemmt die Lipolyse und die Glukoneogenese und fördert die Aufnahme von Glukose in Leber- und Muskelzellen und steigert die Glykogensynthese. Erhöhte Insulinspiegel gehen mit Gewichtszunahme und Zunahme der Körperfettmasse einher und sind Bestandteil des metabolischen Syndroms.

In unserer Patientenkohorte zeigte sich ebenfalls eine deutlich höhere Inzidenz von Übergewichtigen und ein insgesamt höherer BMI im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Des Weiteren zeigten die Patienten einen höheren Körperfettanteil, wenn man diesen auf die Magermasse bezog. Allerdings wiesen sie auch einen höheren Körperzellanteil auf, was nach Analyse nach getrennten Geschlechtern nur für die Patientinnen zutraf, wohingegen bei den Männern kein Unterschied hinsichtlich der Zellzahl nachgewiesen werden konnte. Sie hatten jedoch einen deutlich höheren absoluten Körperfettanteil. Bei den Korrelationsanalysen konnten wir eine positive Korrelation zwischen BMI, Körperfettanteil und dem Pregnantriol im 24-Stunden-Sammelurin zeigen, dieser Zusammenhang konnte ebenfalls vor allem für die Frauen nachgewiesen werden. Bei den Männern hingegen konnte dies nicht gezeigt werden. Der Grund dafür mag die deutlich höhere Zahl weiblicher Teilnehmer an unserer Studie sein, sodass die Ergebnisse allein durch ihre zahlenmäßige Überlegenheit mehr Stärke aufweisen. Außerdem ergab sich für BMI und dem Glukokortikoid-Dosisäquivalent eine schwach negative Korrelation. Anhand dieser Ergebnisse müssen wir eher davon ausgehen, dass eine schlechte Einstellungsgüte und eine zu geringe Glukokortikoiddosis mit einem erhöhten Körperfettanteil einhergehen. Leider ist die Korrelation nur sehr schwach und die laborchemischen Tests zeigen lediglich eine Momentaufnahme der Einstellung über 24-Stunden.

Ein weiteres interessantes Ergebnis ist der höhere Anteil stoffwechselaktiver Zellen, der sich insbesondere bei den weiblichen Patienten nachweisen lässt. Hierbei zeigt sich eine positive Korrelation zum Testosteron, dem 17-Hydroxyprogesteron-Spiegel und dem ACTH, jedoch nur auf die gesamte Kohorte bezogen. Betrachtet man nur weibliche Patienten, verschwindet dieser signifikante Zusammenhang. Trotzdem wäre es möglich, die Ursache der höheren

Körperzellzahl, deren Ursprung am ehesten in einer höheren Muskelmasse begründet ist, in höheren Androgenkonzentrationen der Patientinnen im Vergleich zur gesunden Bevölkerung zu suchen (1). Hier muss sicherlich auch die höhere Androgenexposition in der Fetalperiode berücksichtigt werden. Interessanterweise gibt es bei den Männern keinen Unterschied bezüglich der Körperzellzahl, bei ihnen zeigt sich jedoch ein höherer absoluter Körperfettanteil im Vergleich zur Alters- und BMI-gematchten Vergleichsgruppe. Dieser ist mit > 25 % deutlich zu hoch (80). Hier konnten wir keinerlei Zusammenhänge zur Einstellungsgüte oder Therapie feststellen. Auch die weiblichen Patienten wiesen einen höheren Körperfettanteil als die Alters- und BMI-gematchten Kontrollen auf, wenn man ihn auf die Magermasse bezog.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die von uns untersuchte Patientenkohorte signifikant kleiner war und einen höheren BMI als die Allgemeinbevölkerung aufwies. Im Vergleich zu einer Alters-, Geschlechts- und BMI-gematchten Kontrollgruppe wiesen die Patienten eine veränderte Körperzusammensetzung auf. Sie hatten einen höheren Körperfettanteil und weibliche Patienten zeigten einen höheren Anteil an stoffwechselaktiven Zellen, also an Muskelmasse. Anhand der Korrelationsanalysen müssen wir davon ausgehen, dass diese Veränderungen eher von der Erkrankung selbst ausgelöst werden und weniger durch die Therapie mit supraphysiologischen Glukokortikoid-Dosen. Bei den weiblichen Patienten könnte der Hyperandrogenismus, möglicherweise auch bereits während der fetalen Entwicklung, eine wichtige Rolle hinsichtlich der veränderten Körperzusammensetzung spielen, wohingegen bei männlichen Patienten ursächlich eher ein Hypogonadismus in Betracht gezogen werden muss.

Auch die veränderte Körperzusammensetzung bei Patienten mit AGS im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, insbesondere im Hinblick auf den erhöhten Körperfettanteil, lässt auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer und metabolischer Erkrankungen schließen. Betroffene Patienten sollten über das erhöhte Risiko aufgeklärt werden und zu einem aktiven Lebensstil angeregt werden. Auf das Auftreten einer gestörten Glukosetoleranz, sowie eines Diabetes sollte geachtet werden.

4.4 Intima-Media-Dicke

Die Intima-Media-Dicke ist ein weiterer Surrogatmarker, der früh Veränderungen der Gefäßwand zeigt und mit einem signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten von Arteriosklerose einhergeht (34-36). Die Methode hat den Nachteil untersucherabhängig zu sein und die Ergebnisse sind schwer reproduzierbar und überprüfbar. Aus diesem Grund führten wir Video-gestützte Aufnahmen durch und werteten die Daten durch eine semi-automatische Software aus (60). Um valide Vergleichswerte zu haben, führten wir die IMT-Messungen auch bei einer Alters-, Geschlechts- und BMI-gematchten gesunden

Vergleichsgruppe durch. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hergestellt werden. Dies steht im Widerspruch zu den bisher veröffentlichten klinischen Studien, insbesondere zur Studie von Sartorato et al. (25), der in seiner 2007 veröffentlichten Studie an 19 Patienten mit klassischem AGS einen signifikanten Unterschied zu einer gesunden Kontrollgruppe aufzeigen konnte. Eine weitere Studie an 26 Patienten mit klassischem und nicht-klassischem AGS von Mnif et al. aus dem Jahre 2012 (22) konnte ebenfalls erhöhte Intima-Media-Dicken der CCA bei AGS-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nachweisen. Jedoch muss hier durch den Einschluss von Patienten mit nicht-klassischer Form von einem sehr heterogenen Patientenkollektiv ausgegangen werden. Zudem erfolgte kein direkter Vergleich aus einer eigenen Vergleichsgruppe, sondern es wurden zum Vergleich Normwerte aus einer großen Querschnittstudie der Allgemeinbevölkerung herangezogen. Angaben zur Vergleichbarkeit der Messmethode fehlen in dieser Studie.

Bereits für Kinder und Jugendliche mit AGS konnten erhöhte Werte für die Intima-Media-Dicke nachgewiesen werden (43,49). Rodrigues et al. konnten für 40 AGS-Patienten im Vergleich zu einer Alters- und Geschlechts-gematchten Kontrollgruppe signifikant höhere IMT-Werte nachweisen, ebenso wie Akyürek et al., die bei 25 pädiatrischen AGS-Patienten ebenfalls im Vergleich zu einer Alters- und Geschlechts-gematchten Kontrollgruppe erhöhte IMT-Werte nachwiesen. Beide Gruppen wiesen jedoch auch einen signifikant höheren BMI als die gesunden Kontrollen auf. In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2015 an Jugendlichen und jungen AGS-Patienten von Kim et al. zeigte sich kein Unterschied im Hinblick auf die Intima-Media-Dicke zwischen den 20 untersuchten AGS-Patienten und den 20 Kontrollen. Jedoch konnte eine signifikant positive Korrelation zwischen der IMT und dem 17-OHP bzw. Androstendion im Serum nachgewiesen werden (81).

In unserer Studie zeigten sich im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zwar gering erhöhte Werte für die Intima-Media-Dicke, allerdings ist hier ein statistischer Vergleich aufgrund der unterschiedlichen Messmethodik und den differierenden Patienteneigenschaften schwierig (68). Der geringe Unterschied zwischen Patienten und gesunder Allgemeinbevölkerung könnte durch den höheren BMI der Patienten begründet werden.

Mittels Korrelationsanalysen konnten wir positive Zusammenhänge zwischen Intima-Media-Dicke, dem Alter, dem BMI und dem mittleren systolischen Blutdruck über die Tagesperiode nachweisen. Dies sind Korrelationen, wie sie auch in der bestehenden Literatur zur IMT häufiger gezeigt werden konnten (68). Außerdem zeigte sich eine positive Korrelation zwischen IMT und der morgendlichen ACTH-Konzentration im Serum. Das ACTH ist als Hormon der Hypophyse direkt an der Regulation der Hormonproduktion der Nebenniere beteiligt. Seine

Ausschüttung unterliegt einem negativen Feedback und wird durch hohe Glukokortikoidkonzentrationen gehemmt. Ein erhöhter ACTH-Spiegel führt beim AGS zur vermehrten Androgen-Produktion und eine hoch signifikante positive Korrelation konnte zum Androstendion und zum 17-Hydroxyprogesteron nachgewiesen werden. Anhand dieser Ergebnisse müssen wir davon ausgehen, dass die vermehrte Androgenproduktion beim AGS ursächlich für eine verdickte Intima-Media sein kann. Ein Zusammenhang mit der Höhe des Glukokortikoid-Dosisäquivalents und damit ein Hinweis auf eine erhöhte Intima-Media-Dicke bei hoher Glukokortikoid-Dosierung hingegen ergab sich nicht.

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung wies die von uns untersuchte Kohorte an Patienten mit AGS allenfalls eine geringfügig erhöhte Intima-Media-Dicke auf. Dieser Unterschied konnte im Vergleich zu einer Alters-, Geschlechts- und BMI-gematchten Vergleichskohorte nicht nachgewiesen werden. Hier könnte der erhöhte BMI der Patienten als Risikofaktor für eine Verdickung der IMT eine Rolle spielen. Es ergab sich eine positive Korrelation zum ACTH im Serum, sodass wir von einem Zusammenhang der Intima-Media-Dicke mit einer schlechten Einstellung des AGS ausgehen. Auch hier könnte der erhöhte Androgenspiegel der Patienten eine Rolle spielen, da das männliche Geschlecht in einigen Studien als Risikofaktor für eine erhöhte IMT identifiziert wurde (68) und allgemein mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen einhergeht (48).

Letztendlich lässt sich anhand unserer Daten zur Intima-Media-Dicke bei Patienten mit AGS kein sicherer Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ableiten. Aufgrund der Größe der Kohorte kann von einem relativ validen Ergebnis ausgegangen werden. Natürlich ist das Durchschnittsalter mit 29 Jahren noch relativ jung, sodass sich möglicherweise ein Unterschied zur Allgemeinbevölkerung erst mit steigendem Alter nachweisen lässt. Auch hier werden weitere Studien und Folgeuntersuchungen notwendig sein, um das kardiovaskuläre Risikoprofil der Patienten besser abschätzen zu können. Insbesondere könnte auch im Verlauf die Geschwindigkeit der Zunahme der Intima-Media-Dicke bei den Patienten zu einer Klärung dieser Frage beitragen.

5 Zusammenfassung

Das klassische Adrenogenitale Syndrom ist eine der häufigsten monogenetisch vererbten Stoffwechselerkrankungen beim Menschen und führt durch einen Enzymdefekt der Steroidbiosynthese einerseits zum absoluten Mangel an Glukokortikoiden und bei der schwerwiegenderen Form auch an Mineralokortikoiden und andererseits zum Androgenexzess. In der bestehenden Literatur konnte immer wieder gezeigt werden, dass Patienten mit AGS ein erhöhtes Risiko für das vorzeitige Auftreten kardiovaskulärer und metabolischer Erkrankungen aufweisen. Dabei liegt die Vermutung nahe, dass dieses erhöhte Risiko einen Zusammenhang mit der zur Therapie der Erkrankung notwendigen supraphysiologischen Glukokortikoid-Dosierung hat. Die Gabe supraphysiologischer Glukokortikoid-Dosen, die die physiologischen Substitutionsdosen übersteigen, ist beim AGS zur Suppression des Androgen-Exzesses notwendig. Jedoch ist unklar, ob allein die erhöhte Glukokortikoid-Dosierung Auslöser des erhöhten kardiovaskulären und metabolischen Risikos ist oder ob auch die Erkrankung selbst und die damit einhergehende erhöhte Androgenkonzentration eine Rolle spielt. Des Weiteren ist es nicht möglich mit einer oralen Gabe von Glukokortikoiden, die je nach Präparat aus einer bis vier Einzeldosen besteht, die physiologische zirkadiane Sekretion nachzuahmen. Dies kann sowohl zu Phasen der Übertherapie mit iatrogenen Steroidüberdosierung, als auch zur Untertherapie und damit exzessiver Androgenproduktion führen. Diese Phasen können sich innerhalb weniger Stunden abwechseln. Außerdem muss auch die mangelnde lokale Glukokortikoidproduktion und eine damit einhergehende adrenomedulläre Unterfunktion mit konsekutiver Insulinresistenz als Ursache in Betracht gezogen werden.

In dieser klinischen Studie wurden 90 Patienten zwischen 18 und 62 Jahren mit klassischem Adrenogenitalem Syndrom bei 21-Hydroxylasemangel auf ihre kardiovaskuläre und metabolische Gesundheit untersucht. Anhand von Surrogatparametern, wie 24-Stunden-Blutdruckmessung, Analyse der Körperzusammensetzung mittels Bioimpedanzmessung und Bestimmung der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis sollten Daten erhoben werden, die Aussagen über bereits bestehende oder auch fehlende kardiovaskuläre Risiken erlauben lassen. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit klassischem AGS ein erhöhtes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer und metabolischer Folgeerkrankungen aufweisen. Die Patienten hatten im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung einen deutlich höheren BMI. Im Vergleich zu einer Alters-, Geschlechts- und BMI-gematchten Kontrollgruppe konnte in der Analyse der Körperzusammensetzung sowohl für weibliche, als auch für männliche Patienten ein erhöhtes Verhältnis von Fettmasse zu Magermasse nachgewiesen werden. Des

Weiteren zeigten weibliche Patienten eine positive Korrelation zwischen BMI, Körperfettanteil und Pregnantriol im Sammelurin. Bei 54 % der Patienten konnte eine gestörte Absenkung des nächtlichen systolischen Blutdrucks nachgewiesen werden. Dabei konnte ein Zusammenhang mit der Höhe der äquivalenten Glukokortikoid-Dosis und der gestörten nächtlichen Blutdruckabsenkung hergestellt werden. In der Analyse der Intima-Media-Dicke der distalen A. carotis com. wurde kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu einer BMI-gematchten Vergleichsgruppe nachgewiesen. Allerdings konnte eine positive Korrelation mit dem BMI der Patienten nachgewiesen werden, sodass erhöhte Werte der IMT im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung möglich sind. Hier zeigte sich eine Korrelation zwischen der Intima-Media-Dicke und dem ACTH im Serum, sodass davon ausgegangen werden muss, dass zum Einen sowohl die Therapie aber auch der der Erkrankung zugrunde liegende Androgenüberschuss einen negativen Einfluss auf die kardiovaskuläre und metabolische Gesundheit der Patienten hat.

Zusammenfassend zeigen Patienten mit klassischem AGS ein höheres Risiko für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen als die Allgemeinbevölkerung. Ursächlich scheinen sowohl die Androgenüberproduktion, als auch die Therapie mit supraphysiologischen Glukokortikoiddosen eine Rolle zu spielen. Die Interaktionen der einzelnen Stoffwechselprozesse scheinen sehr komplex und sind letztlich noch nicht ganz verstanden. Eine sichere Strategie zur Vermeidung von Folgeerkrankungen kann aktuell nicht abgeleitet werden. In der klinischen Behandlung ist eine individuelle Risikoabschätzung notwendig. An eine frühe Detektion kardiovaskulärer und metabolischer Erkrankungen muss gedacht werden und Risikofaktoren sollten konsequent eingestellt und behandelt werden. Letztendlich sind weitere wissenschaftliche Studien mit großen Fallzahlen und validen Daten notwendig. Außerdem sollte eine kontinuierliche Beobachtung des immer älter werdenden Patientenkollektivs bezüglich ihrer Mortalität und Morbidität erfolgen. In der Therapie kommen in Zukunft mit den neu entwickelten modified release Hydrocortison-Präparaten Plenadren® und Chronocort® (Hydrocortison mit verändertem Wirkprofil) neue Präparate mit verändertem Wirkprofil zum Einsatz, deren Wirksamkeit und Vorteile gegenüber den gängigen Präparaten aktuell in klinischer Erprobung stehen (82).

6 Literaturverzeichnis

- 1 **White PC, Speiser PW.** 2000 Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Endocrine Reviews*; 21:245-91.
- 2 **Pang S, Wallace MA, Hofman L, et al.** 1988 Worldwide Experience in Newborn Screening for Classical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Pediatrics*; 81:866.
- 3 **Prader A.** 1954 [Genital findings in the female pseudo-hermaphroditism of the congenital adrenogenital syndrome; morphology, frequency, development and heredity of the different genital forms]. *Helvetica paediatrica acta*; 9:231-48.
- 4 **Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI.** 1985 High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *American journal of human genetics*; 37:650-67.
- 5 **Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R.** *Biochemie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008; 593-596.
- 6 **Merke DP, Bornstein SR.** 2005 Congenital adrenal hyperplasia. *The Lancet*; 365:2125-36.
- 7 **White PC, New MI, Dupont B.** 1986 Structure of human steroid 21-hydroxylase genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*; 83:5111-5.
- 8 **White PC, Vitek A, Dupont B, New MI.** 1988 Characterization of frequent deletions causing steroid 21-hydroxylase deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 85:4436-40.
- 9 **Tusié-Luna MT, White PC.** 1995 Gene conversions and unequal crossovers between CYP21 (steroid 21-hydroxylase gene) and CYP21P involve different mechanisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences*; 92:10796-800.
- 10 **Krone N, Braun A, Roscher AA, Knorr D, Schwarz HP.** 2000 Predicting Phenotype in Steroid 21-Hydroxylase Deficiency? Comprehensive Genotyping in 155 Unrelated, Well Defined Patients from Southern Germany. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 85:1059-65.
- 11 **Speiser PW, Dupont J, Zhu D, et al.** 1992 Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *The Journal of Clinical Investigation*; 90:584-95.
- 12 **Wedell A, Thilén A, Ritzén EM, Stengler B, Luthman H.** 1994 Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 78:1145-52.
- 13 **Speiser PW, White PC.** 2003 Congenital Adrenal Hyperplasia. *New England Journal of Medicine*; 349:776-88.

-
- 14 **Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G, et al.** 2000 Adrenomedullary Dysplasia and Hypofunction in Patients with Classic 21-Hydroxylase Deficiency. *New England Journal of Medicine*; 343:1362-8.
 - 15 **Wilkins L, Lewis RA, Klein R, et al.** 1951 Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia with Cortisone. *The Journal of Clinical Endocrinology*; 11:1-25.
 - 16 **Arlt W, Krone N.** 2007 Adult consequences of congenital adrenal hyperplasia. *Hormone research*; 68 Suppl 5:158-64.
 - 17 **Bachelot A, Plu-Bureau G, Thibaud E, et al.** 2007 Long-term outcome of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hormone research*; 67:268-76.
 - 18 **Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, et al.** 2007 Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*; 92:110-6.
 - 19 **Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, et al.** 2007 Fractures and Bone Mineral Density in Adult Women with 21-Hydroxylase Deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 92:4643-9.
 - 20 **Falhammar H, Filipsson Nystrom H, Wedell A, Thoren M.** 2011 Cardiovascular risk, metabolic profile, and body composition in adult males with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol*; 164:285-93.
 - 21 **Hagenfeldt K, Martin Ritzen E, Ringertz H, Helleday J, Carlstrom K.** 2000 Bone mass and body composition of adult women with congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency after glucocorticoid treatment since infancy. *European Journal of Endocrinology*; 143:667-71.
 - 22 **Mnif MF, Kamoun M, Mnif F, et al.** 2012 Metabolic profile and cardiovascular risk factors in adult patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Indian J Endocrinol Metab*; 16:939-46.
 - 23 **Mooij CF, Kroese JM, Sweep FC, Hermus AR, Tack CJ.** 2011 Adult patients with congenital adrenal hyperplasia have elevated blood pressure but otherwise a normal cardiovascular risk profile. *PLoS One*; 6:e24204.
 - 24 **Reisch N, Flade L, Scherr M, et al.** 2009 High Prevalence of Reduced Fecundity in Men with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 94:1665-70.
 - 25 **Sartorato P, Zulian E, Benedini S, et al.** 2007 Cardiovascular risk factors and ultrasound evaluation of intima-media thickness at common carotids, carotid bulbs, and femoral and abdominal aorta arteries in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*; 92:1015-8.
 - 26 **Mooij CF, Kroese JM, Claahsen-van der Grinten HL, Tack CJ, Hermus AR.** 2010 Unfavourable trends in cardiovascular and metabolic risk in paediatric and adult patients with congenital adrenal hyperplasia? *Clin Endocrinol (Oxf)*; 73:137-46.

-
- 27 **Falhammar H, Frisén L, Hirschberg AL, et al.** 2015 Increased Cardiovascular and Metabolic Morbidity in Patients With 21-Hydroxylase Deficiency: A Swedish Population-Based National Cohort Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 100:3520-8.
 - 28 **Arlt W, Willis DS, Wild SH, et al.** 2010 Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *J Clin Endocrinol Metab*; 95:5110-21.
 - 29 **Reisch N, Arlt W, Krone N.** 2011 Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res Paediatr*; 76:73-85.
 - 30 **Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzen EM, Sippell WG, Speiser PW.** 2002 Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The European Society for Paediatric Endocrinology and The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Hormone Research in Paediatrics*; 58:188-95.
 - 31 **Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al.** 2010 Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 95:4133-60.
 - 32 **Hindmarsh PC.** 2009 Management of the child with congenital adrenal hyperplasia. Best practice & research *Clinical endocrinology & metabolism*; 23:193-208.
 - 33 **Falhammar H, Thoren M.** 2012 Clinical outcomes in the management of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrine*; 41:355-73.
 - 34 **Cheng K-S, Mikhailidis DP, Hamilton G, Seifalian AM.** 2002 A review of the carotid and femoral intima-media thickness as an indicator of the presence of peripheral vascular disease and cardiovascular risk factors. *Cardiovascular Research*; 54:528-38.
 - 35 **Paul TK, Chen W, Srinivasan SR, He J, Berenson GS.** 2011 Contrast of the impact of multiple cardiovascular risk factors on the femoral and carotid intima-media thickness in asymptomatic young adults: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis*; 216:359-64.
 - 36 **Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al.** 2004 Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*; 364:937-52.
 - 37 **Haslam DW, James WPT.** 2005 Obesity. *The Lancet*; 366:1197-209.
 - 38 **Völkl TMK, Simm D, Beier C, Dörr HG.** 2006 Obesity Among Children and Adolescents With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Pediatrics*; 117:e98-e105.
 - 39 **Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CGD.** 1998 Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. *Archives of Disease in Childhood*; 78:261-3.
 - 40 **Williams RM, Deeb A, Ong KK, et al.** 2010 Insulin sensitivity and body composition in children with classical and nonclassical congenital adrenal hyperplasia. *Clinical Endocrinology*; 72:155-60.

-
- 41 **Cameron FJ, Kaymakci B, Byrt EA, Ebeling PR, Warne GL, Wark JD.** 1995 Bone mineral density and body composition in congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 80:2238-43.
 - 42 **Stikkelbroeck NMML, Oyen WJG, van der Wilt G-J, Hermus ARMM, Otten BJ.** 2003 Normal Bone Mineral Density and Lean Body Mass, but Increased Fat Mass, in Young Adult Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 88:1036-42.
 - 43 **Akyürek N, Atabek ME, Selver Eklioğlu B, Alp H.** 2015 Ambulatory Blood Pressure and Subclinical Cardiovascular Disease in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Preliminary Report. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*; 7:13-8.
 - 44 **Völkl TMK, Simm D, Dötsch J, Rascher W, Dörr HG.** 2006 Altered 24-Hour Blood Pressure Profiles in Children and Adolescents with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 91:4888-95.
 - 45 **Roche EF, Charmandari E, Dattani MT, Hindmarsh PC.** 2003 Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): a preliminary report. *Clinical Endocrinology*; 58:589-96.
 - 46 **Mooij CF, Kapusta L, Otten BJ, Claahsen-van der Grinten HL.** 2010 Blood Pressure in the First Year of Life in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency: A Pilot Study. *Hormone Research in Paediatrics*; 74:328-32.
 - 47 **Maccabee-Ryaboy N, Thomas W, Kylo J, et al.** 2016 Hypertension in children with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 85:528-34.
 - 48 **O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK.** 1999 Carotid-Artery Intima and Media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults. *New England Journal of Medicine*; 340:14-22.
 - 49 **Rodrigues TMB, Barra CB, Santos JLS, Goulart EMA, Ferreira AVM, Silva IN.** 2015 Cardiovascular risk factors and increased carotid intima-media thickness in young patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Archives of Endocrinology and Metabolism*; 59:541-7.
 - 50 **Girgis R, Winter JSD.** 1997 The Effects of Glucocorticoid Replacement Therapy on Growth, Bone Mineral Density, and Bone Turnover Markers in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 82:3926-9.
 - 51 **Gussinyé M, Carrascosa A, Potau N, et al.** 1997 Bone Mineral Density in Prepubertal and in Adolescent and Young Adult Patients With the Salt-wasting Form of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pediatrics*; 100:671-4.
 - 52 **Krone N, Wachter I, Stefanidou M, Roscher AA, Schwarz HP.** 2001 Mothers with congenital adrenal hyperplasia and their children: outcome of pregnancy, birth and childhood. *Clinical Endocrinology*; 55:523-9.

-
- 53 **Jääskeläinen J, Hippeläinen M, Kiekara O, Voutilainen R.** 2000 Child rate, pregnancy outcome and ovarian function in females with classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*; 79:687-92.
 - 54 **Berenbaum SA.** 1999 Effects of Early Androgens on Sex-Typed Activities and Interests in Adolescents with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Hormones and Behavior*; 35:102-10.
 - 55 **Hines M, Brook C, Conway GS.** 2004 Androgen and psychosexual development: Core gender identity, sexual orientation, and recalled childhood gender role behavior in women and men with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Journal of Sex Research*; 41:75-81.
 - 56 **Merke DP, Fields JD, Keil MF, Vaituzis AC, Chrousos GP, Giedd JN.** 2003 Children with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Have Decreased Amygdala Volume: Potential Prenatal and Postnatal Hormonal Effects. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 88:1760-5.
 - 57 **Jääskeläinen J, Voutilainen R.** 2000 Long-term outcome of classical 21-hydroxylase deficiency: diagnosis, complications and quality of life. *Acta Pædiatrica*; 89:183-7.
 - 58 **Berenbaum SA, Korman Bryk K, Duck SC, Resnick SM.** 2004 Psychological adjustment in children and adults with congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of pediatrics*; 144:741-6.
 - 59 **Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al.** 2012 Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011). *Cerebrovascular Diseases*; 34:290-6.
 - 60 **Bots ML, Mulder PGH, Hofman A, van Es G-A, Grobbee DE.** 1994 Reproducibility of carotid vessel wall thickness measurements. the rotterdam study. *Journal of Clinical Epidemiology*; 47:921-30.
 - 61 **Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al.** 2004 Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*; 23:1226-43.
 - 62 **Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al.** 2004 Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*; 23:1430-53.
 - 63 **Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC.** 1969 Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *Journal of Applied Physiology*; 27:531-4.
 - 64 **Mosteller RD.** 1987 Simplified calculation of body-surface area. *The New England journal of medicine*; 317:1098.
 - 65 **Rivkees SA, Crawford JD.** 2000 Dexamethasone Treatment of Virilizing Congenital Adrenal Hyperplasia: The Ability to Achieve Normal Growth. *Pediatrics*; 106:767-73.
 - 66 **Knorr D, Bidlingmaier F, Kuhnle U.** 1982 Diagnosis and monitoring of therapy of the various enzymatic defects causing congenital adrenal hyperplasia by semiautomatic capillary gas-liquid chromatography. *Hormone research*; 16:201-8.

-
- 67 **Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM.** 1999 A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 84:3666-72.
 - 68 **Touboul PJ, Labreuche J, Vicaud E, et al.** 2009 Country-Based Reference Values and Impact of Cardiovascular Risk Factors on Carotid Intima-Media Thickness in a French Population: The 'Paroi Artérielle et Risque Cardio-Vasculaire' (PARC) Study. *Cerebrovascular Diseases*; 27:361-7.
 - 69 Verteilung der Bevölkerung auf Body-Mass-Index-Gruppen in Prozent. Statistisches Bundesamt, Mikrozensus, 2013. (Abgerufen 25.09.2015, in www.gbe-bund.de.)
 - 70 Bevölkerung und Erwerbstätigkeit; Vorläufige Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Statistisches Bundesamt, 2015. (Abgerufen 25.09.2015, in www.destatis.de.)
 - 71 **Fuller PJ, Young MJ.** 2005 Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* (Dallas, Tex : 1979); 46:1227-35.
 - 72 **Kuhnle U, Lewicka S, Fuller PJ.** 2004 Endocrine disorders of sodium regulation. Role of adrenal steroids in genetic defects causing sodium loss or sodium retention. *Hormone research*; 61:68-83.
 - 73 **Palatini P, Penzo M, Racioppa A, et al.** 1992 CLinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Archives of Internal Medicine*; 152:1855-60.
 - 74 **Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C.** 1991 Dippers versus non-dippers. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*; 9:S42-4.
 - 75 **Grote L, Mayer J, Penzel T, et al.** 1994 Nocturnal hypertension and cardiovascular risk: consequences for diagnosis and treatment. *Journal of cardiovascular pharmacology*; 24 Suppl 2:S26-38.
 - 76 **Charmandari E, Chrousos GP.** 2006 Metabolic Syndrome Manifestations in Classic Congenital Adrenal Hyperplasia. *Annals of the New York Academy of Sciences*; 1083:37-53.
 - 77 **Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, Scherbaum WA, Vinson GP.** 1998 Intraadrenal Interactions in the Regulation of Adrenocortical Steroidogenesis. *Endocrine Reviews*; 19:101-43.
 - 78 **Fernández-Real JM, Ricart W.** 2003 Insulin Resistance and Chronic Cardiovascular Inflammatory Syndrome. *Endocrine Reviews*; 24:278-301.
 - 79 **Charmandari E, Weise M, Bornstein SR, et al.** 2002 Children with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Have Elevated Serum Leptin Concentrations and Insulin Resistance: Potential Clinical Implications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 87:2114-20.

-
- 80 **Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y.** 2000 Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *The American Journal of Clinical Nutrition*; 72:694-701.
- 81 **Kim MS, Dao-Tran A, Davidowitz E, et al.** 2016 Carotid Intima-Media Thickness Is Associated with Increased Androgens in Adolescents and Young Adults with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia. *Hormone Research in Paediatrics*; 85:242-9.
- 82 **Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, et al.** 2015 A Phase 2 Study of Chronocort, a Modified-Release Formulation of Hydrocortisone, in the Treatment of Adults With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 100:1137-45.

7 Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme

17-OHP	17-Hydroxyprogesteron
Abb.	Abbildung
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
AGS	Adrenogenitales Syndrom
BCM	Body Cell Mass
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
C	Kontrollen
CCA	Common Carotid Artery (A. carotis communis)
CCL	Linke Arteria carotis communis
CCR	Rechte Arteria carotis communis
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CYP450-Enzym	Cytochrom P450-Enzym
Dex	Dexamethason
DEXA	Dual-energy X-ray Absorptiometry
DVD-R	Digital Video Disc-recordable
ECA	External Carotid Artery (A. carotis externa)
ECM	Extrazellulär Matrix
GC	Glukokortikoid
HC	Hydrokortison
HDL-Cholesterin	high-density lipoprotein
HOMA-Index	Homeostasis Model Assessment-Index
ICA	Internal Carotid Artery (A. carotis interna)
IMT	Intima-media thickness
IMT _{CCR}	Intima-media thickness der rechten A. carotis com.
IMT _{CCL}	Intima-media thickness der linken A. carotis com.
LDL-Cholesterin	low-density lipoprotein
MC	Mineralokortikoid
NC	non classic: nicht klassisches AGS
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NNR	Nebennierenrinde
P	Patienten
Pred	Prednisolon

p	p-Wert; Signifikanzwert
r	Korrelationskoeffizient
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SW	salt wasting: Salzverlustform des klassischen AGS
SV	simple virilizing: einfach virilisierende Form des klassischen AGS

8 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. M. Reincke für die Möglichkeit dieses Thema an seiner Klinik bearbeiten zu dürfen.

Der größte Dank für die Entstehung dieser Arbeit gilt meiner Doktormutter Nicole Reisch, die mich immer wieder neu motiviert hat und mir bei allen Fragen mit Rat und Tat zur Seite stand. Ihr unermüdlicher Einsatz für die Erforschung des Adrenogenitalen Syndroms weckte auch in mir großes Interesse an dieser komplexen Stoffwechselerkrankung. Daneben möchte ich mich natürlich bei der ganzen Arbeitsgruppe für ihre tatkräftige Unterstützung bedanken, besonders sind hier Evelina Thomas und Kerstin Schaefer zu nennen.

Für die Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie und dem damit verbundenen Einblick in teils sehr persönliche Daten möchte ich mich außerdem natürlich ganz besonders bei allen Patienten und Teilnehmern der Vergleichsgruppe bedanken.

Für die fachkundige und technische Unterstützung bei der Erhebung und Auswertung der Daten möchte ich mich bei folgenden Personen bedanken:

Prof. Dr. F. Beuschlein und den Mitarbeitern/innen der endokrinologischen Ambulanz der medizinischen Klinik IV der LMU, sowie den Study Nurses, insbesondere Susi Schmid, Prof. Dr. J. Seißler, Dr. M. Bidlingmaier und den Mitarbeitern/innen des endokrinologischen Labors, Prof. Dr. Heinrich Schmidt vom Dr. von Haunerschen Kinderspital und den Mitarbeitern/innen der kardiologischen und nephrologischen Ambulanz der medizinischen Klinik Innenstadt.

In meinem persönlichen Umfeld möchte ich mich in erster Linie bei meinem Vater Walter Greil bedanken. Auch Du hast einen nicht unerheblichen Teil zu dieser Arbeit beigetragen und mich in jeglicher Form unterstützt. Für die zahlreichen konstruktiven Gedanken und Vorschläge, sowie die unendliche Geduld bin ich sehr dankbar. Außerdem gilt mein Dank natürlich meinem Ehemann Markus Paizoni, der mir oft den Rücken frei gehalten hat und mir bei allen Problemen zur Seite stand. Auch meinem Bruder Moritz Greil danke ich für seine stetigen Ermunterungen und sein bereitwilliges Zuhören. Für ihre Freundschaft, das geteilte Leid und zahlreiche wunderbare Erfahrungen in der Studienzeit und darüber hinaus danke ich Derkje Hockertz und Alexandra Michels.

9 Veröffentlichungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden in Teilen auf folgenden Kongressen vorgestellt und als *Abstract* veröffentlicht:

Luisa Paizoni, Kerstin Schaefer, Evelina Thomas, Nicole Reisch
Cardiovascular and metabolic morbidity in adult patients with classic congenital adrenal hyperplasia
DACH-Tagung der DGE, ÖGES und SGED 2016, München
Als E-Poster (Abstract-ID: P01-21)

Luisa Paizoni, Kerstin Schaefer, Evelina Thomas, Nicole Reisch
Cardiovascular and metabolic morbidity in adult patients with classic congenital adrenal hyperplasia
European Congress of Endocrinology 2016, München
Als Oral Communication (OC7.2)

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

Kardiovaskuläres und metabolisches Risikoprofil von erwachsenen Patienten mit klassischem Adrenogenitalem Syndrom

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 02.02.2018

Luisa Paizoni